

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 98

5
2020

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №/ICP-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семенкина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - N 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.Н., Качетков Я.А., Семенкина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 98
5
2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН 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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 98
5
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,
Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthiology, Minsk, Belarus

Sergey V. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology 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 Phthiology, 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 Phthiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

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

www.tibl-journal.com

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

Том 98, № 5, 2020

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 28 мая 2020 г.

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

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

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

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

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

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

Volume 98, no. 5, 2020

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: May 28, 2020

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

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

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

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

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

ОБЗОР

BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты

Шварц Я. Ш., Ставицкая Н. В., Кудлай Д. А. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска

Брико Н. И., Коршунов В. А., Васильева И. А., Воробьева А. Д. 15

Вирусологическая и иммунологическая эффективность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения

Веселова Е. И., Кочарян Н. А., Ловачева О. В., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. 24

Структура популяции генетического семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis* на территории Западной Сибири

Вязовая А. А., Пасечник О. А., Герасимова А. А., Мокроусов И. В. 32

Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом

Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. 37

Предикторы летального исхода у пациентов с сочетанием туберкулеза, с устойчивостью к рифампицину, и ВИЧ-инфекции

Саенко С. С., Стерликов С. А., Саенко Г. И. 44

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Диагностика и лечение туберкулеза печени у онкологической больной

Великая О. В., Мартышова О. С., Чупис О. Н. 51

ОБЗОР

Аутоиммунная составляющая в этиологии саркоидоза

Старшинова А. А., Малкова А. М., Зинченко Ю. С., Басанцова Н. Ю., Кудлай Д. А., Яблонский П. Н. 54

REVIEW

BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects

Shvarts Ya.Sh., Stavitskaya N.V., Kudlay D.A. 6

ORIGINAL ARTICLES

Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups

Briko N.I., Korshunov V.A., Vasilyeva I.A., Vorobieva A.D. 15

Virological and immunological efficacy of metabolically favorable antiretroviral therapy regimens in HIV patients who had no previous treatment

Veselova E.I., Kocharyan K.A., Lovacheva O.V., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. 24

The population structure of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Siberia

Vyazovaya A.A., Pasechnik O.A., Gerasimova A.A., Mokrousov I.V. 32

Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients

Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. 37

Predictors of lethal outcome in patients with tuberculosis, resistance to rifampicin, and HIV infection

Saenko S.S., Sterlikov S.A., Saenko G.I. 44

CLINICAL CASE

Diagnostics and treatment of liver tuberculosis in a cancer patient

Velikaya O.V., Martyshova O.S., Chupis O.N. 51

REVIEW

Autoimmune component in the etiology of sarcoidosis

Starshinova A.A., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Kudlay D.A., Yablonskiy P.K. 54



BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты

Я. Ш. ШВАРЦ¹, Н. В. СТАВИЦКАЯ¹, Д. А. КУДЛАЙ²

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается недавно появившаяся гипотеза о том, что национальная политика BCG-вакцинации влияет на распространение COVID-19 в разных странах. Представлены сведения из 70 источников с эпидемиологическими показателями, свидетельствующие за и против данной гипотезы, с описанием возможных механизмов неспецифического противовирусного действия BCG-иммунизации. Сделан вывод, что для верификации или опровержения гипотезы пока недостаточно данных и в данный момент использование вакцины BCG для предотвращения распространения инфекции даже в группах высокого риска было бы необоснованно.

Ключевые слова: BCG-вакцинирование, COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, заболеваемость, смертность, противовирусный иммунитет

Для цитирования: Шварц Я. Ш., Ставицкая Н. В., Кудлай Д. А. BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-6-14>

BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects

YA. SH. SHVARTS¹, N. V. STAVITSKAYA¹, D. A. KUDLAY²

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a review of the recent hypothesis that the national policy of BCG-vaccination affects the spread of COVID-19 in different countries. It contains the information from 70 publications with epidemiological indicators, providing pros and cons of this hypothesis, with the description of possible mechanisms of non-specific antiviral action of BCG vaccine. It is concluded that there are not enough data to verify or refute the hypothesis, and at the moment the use of BCG vaccine to prevent the spread of the infection even in high-risk groups would be unreasonable.

Key words: BCG vaccination, COVID-19, coronavirus SARS-CoV-2, incidence, mortality, virus-induced immunity

For citations: Shvarts Ya.Sh., Stavitskaya N.V., Kudlay D.A. BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 6-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-6-14>

Для корреспонденции:

Шварц Яков Шмульевич
E-mail: yshschwartz@mail.ru

Correspondence:

Yakov Sh. Shvartz
Email: yshschwartz@mail.ru

Распространение нового заболевания, названного COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, более чем в 100 странах заставило Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. охарактеризовать его как пандемию. К концу апреля в мире зарегистрировано около 3 млн подтвержденных случаев заболевания, больше 200 тыс. смертей, инфекция зарегистрирована почти в 200 странах и регионах [31, 70]. Тем не менее заболеваемость и смертность от COVID-19 в разных странах разительно отличается. По-видимому, это обусловлено множеством самых разных факторов, включая климато-географические, социально-экономические и биологические, такие как температура, влажность, организация системы здравоохранения, ожидаемая продолжительность жизни / средний возраст, представленность в регионах коморбидных состояний, доходы населения, социокультурные нормы, этногенетические характеристики, порядок тестирования и регистрации больных и умерших с COVID-19. В конце марта 2020 г. опубликовано сразу несколько эпидемиологических исследований, указывающих на влияние такого фактора, как наличие в стране национальной программы BCG-вакцинации.

Эпидемиология COVID-19

Как предположили А. Miller et al. в препринте своей статьи от 24 марта 2020 г. [42], эпидемические различия между странами обусловлены не только разными усилиями местных властей по контролю эпидемии, особенностями инфраструктуры здравоохранения или культурными особенностями, но в большей степени различиями в национальной политике BCG-вакцинации. Авторы продемонстрировали, что в странах с давно действующей программой обязательной BCG-вакцинации детей скорость распространения коронавирусной инфекции и смертность от COVID-19 ниже, чем в странах, где такая вакцинация не проводится. В частности, в исследовании показано, что в странах с достаточно высоким доходом (там регистрация инфекции более достоверна), где проводится всеобщая BCG-вакцинация детей (55 стран), смертность от COVID-19 на момент исследования составляла $0,78 \pm 0,40$ на 1 млн жителей, тогда как в странах с сопоставимыми доходами, но не проводящих BCG-вакцинацию (5 стран), она равнялась $16,39 \pm 7,33$ на 1 млн. При этом чем раньше в странах, проводящих BCG-вакцинацию детей, стартовала политика вак-

цинации, тем больше была популяция взрослых, не заболевших COVID-19. Например, в Иране (всеобщая BCG-вакцинация с 1984 г.) смертность от COVID-19 составила 19,7 на 1 млн жителей, в Японии (всеобщая BCG-вакцинация с 1947 г.) смертность была примерно в 100 раз ниже, а в Бразилии (всеобщая BCG-вакцинация с 1920 г.) – еще ниже, составив 0,0573 на 1 млн. В Испании политика всеобщей вакцинации продолжалась с 1965 до 1981 г. (16 лет), и количество смертей там было 29,5 на 1 млн, а в Дании – с 1946 по 1986 г. (40 лет) этот показатель почти в 10 раз меньше (2,3 на 1 млн). Аналогичным образом, заболеваемость COVID-19 в странах с достаточно высоким доходом и всеобщей обязательной BCG-вакцинацией составила $59,5 \pm 23,3$ случая на 1 млн жителей, а в сходных по уровню дохода странах, не проводящих вакцинацию, – $264,9 \pm 134,9$ случая на 1 млн.

В препринте другой статьи Р. К. Hegarty et al. [25] сравнивали заболеваемость и смертность от COVID-19 в 131 стране, выполняющей программу BCG-вакцинации, и в 21 стране, где программа вакцинации отсутствует. На основе данных Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) по COVID-19, Всемирного атласа BCG-вакцинаций (World Atlas of BCG) и данных о численности населения в 178 странах (Worldometer.info) установлено, что на момент исследования заболеваемость в странах, выполняющих программу вакцинации, была равна 38,4 на 1 млн, в то время как в странах с ее отсутствием – 358,4 на 1 млн. Показатель смертности в этих странах составил 4,28 и 40 на 1 млн соответственно. Картирование очагов инфекции в анализируемых странах практически полностью совпадало с картами проведения или отсутствия BCG-вакцинации.

Авторы еще одной работы [23], оценивая (в последней декаде марта 2020 г.) различия по заболеваемости и смертности в 40 странах, приходят к выводу: в странах, осуществляющих программу BCG-вакцинации, уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 достоверно ниже, чем в странах, не имеющих такой программы.

В исследовании из Университета здоровья Fujita [54], как и в других исследованиях, страны подразделялись на те, а) где обязательная вакцинация проводится давно и постоянно, б) страны, проводившие какое-то время назад, но затем отказавшиеся от вакцинации, и в) страны, никогда не проводившие вакцинацию. В этой работе авторы учли и нормализовали ряд факторов, которые потенциально могли повлиять на выводы, в том числе ожидаемую продолжительность жизни, среднюю температуру воздуха в феврале – марте 2020 г. (оцениваемый период), и длительность эпидемии в стране к этому периоду, необходимость учета такого фактора, как возраст, подчеркнута в специальном исследовании [36]. Полученные результаты привели авторов к выводу, что BCG-вакцинация

существенно снижает распространение вируса в популяции, но значительно меньше влияет на снижение смертности [54].

В другой работе [59] ассоциация между смертностью и вакцинацией оценивалась в 50 странах с наибольшим на конец марта 2020 г. уровнем смертности от COVID-19. Учитывалась доля пожилых людей в популяции (показатель, близкий к ожидаемой продолжительности жизни), производилась поправка на время начала в стране эпидемии и экономический статус страны. Установлено, что в странах, проводящих BCG-вакцинацию, смертность от COVID-19 была ниже почти в 6 раз.

М. Berg et al. [12] проанализировали ежедневные отчеты о заболеваемости и смертности от COVID-19 в 52 странах в течение первых 30 дней с момента начала эпидемии в стране. Были сделаны поправки на средний возраст населения страны, валовый национальный продукт на душу населения, число жителей, уровень миграции, различные социокультурные особенности поведения (например, традиционный индивидуализм и замкнутость или открытость и социальная раскрепощенность). Оказалось, что в странах, где существенная доля населения имела BCG-иммунизацию, кривая распространения инфекции и смертности от COVID-19 была значительно более пологой, чем в странах, не проводивших BCG-вакцинацию.

За несколько последних месяцев эпицентр распространения COVID-19 сместился из Китая в Европу и далее в США. Не исключено, что быстрое распространение вирусной инфекции на новые человеческие популяции может изменить найденную эпидемиологическую ассоциацию, так как в этих популяциях имеются местные факторы воздействия и, возможно, свои иммуногенетические особенности противовирусной защиты. Кроме того, на эту ассоциацию могут повлиять мутации вируса с изменением его патогенных свойств. Чтобы выяснить, сохраняется ли ассоциация между политикой BCG-вакцинации и заболеваемостью и смертностью от COVID-19 на 25 апреля 2020 г., то есть спустя месяц после появления сообщений об этой ассоциации, мы воспользовались эпидемиологическими данными CSSE (Center for Systems Science and Engineering) [31] из 88 стран с высоким и выше среднего доходом. Оказалось, что между странами, осуществляющими BCG-вакцинацию до настоящего времени (группа А) и осуществлявших ее в прошлом (группа В), показатели отличались: заболеваемость в 1,77 и летальность – в 1,65 раза ($p < 0,01$), а в странах группы А и группы С (всеобщая BCG-вакцинация никогда не проводилась) показатели отличались соответственно в 2,5 и в 3,0 раза ($p < 0,001$) (табл.).

Следует сказать, что вместе с публикациями о взаимосвязи BCG-вакцинации и COVID-19 во второй-третьей декаде апреля 2020 г. появился ряд публикаций, ставящих эту взаимосвязь под сомне-

Таблица. Заболеваемость COVID-19 и летальность в странах с разной политикой BCG-вакцинации**Table. COVID-19 incidence and mortality in the countries with the different policy of BCG vaccination**

Всеобщая BCG-вакцинация	Заболеваемость, число случаев / 1 млн	Летальность, %
А. Продолжается в настоящее время (n = 61)	877,0-205,9	3,10-0,32
В. Проводилась ранее, но прекратилась (n = 18)	1 552,0-270,7	5,1-1,0
С. Никогда не проводилась (n = 6)	2 215,8-567,6	9,20-2,01

ние [8, 21]. В работе S. Shivendu et al. [60] данные из 98 стран анализировались с учетом проводимого тестирования на наличие SARS-CoV-2: принимались во внимание «интенсивность тестирования» (количество тестов на 1 млн населения) и «результативность тестирования» (отношение выявленных случаев к количеству проведенных тестов). Кроме того, учитывались доля BCG-вакцинированного населения в стране, средняя длительность заболевания COVID-19, плотность населения на 1 км², доля населения старше 65 лет, доля городского населения, показатель прозрачности правительственной информации и индекс человеческого развития (включает в себя национальный доход на душу населения, ожидаемую продолжительность жизни при рождении и время, в среднем затрачиваемое одним жителем на образование). Оказалось, что учет тестирования нивелирует различия по заболеваемости и смертности от COVID-19 между странами с разной политикой в отношении BCG-вакцинации. Также в работе J. Hensel et al. [26] показано, что в странах с высоким уровнем тестирования (> 2 500 тестов на 1 млн жителей) статистически значимая ассоциация между вакцинацией и эпидемиологическими показателями COVID-19 отсутствует. В работе S. Kirov [36] делается вывод об отсутствии данной ассоциации, в первую очередь из-за слабого учета возраста в исследуемых популяциях, а в работе Szigeti R. et al. [63] – из-за слабого учета года начала и окончания всеобщей вакцинации.

Следует заметить, что приведенные эпидемиологические доказательства в пользу или против гипотезы о протективном действии BCG-вакцинации в отношении COVID-19 имеют один общий недостаток: используются данные с большим количеством неопределенностей и не учитывается множество обстоятельств, учесть которые в разных странах крайне сложно. Например, очевидно, что учет фактора тестирования чрезвычайно важен [52], но он должен рассматривать не только интенсивность и результативность тестирования, но и чувствительность и специфичность используемых тестов, проведение/отсутствие повторного тестирования, выбор контингента обследуемых: а) сплошное обследование, б) предполагаемые контактные/прибывшие из других стран, в) обратившиеся за обследованием, г) лица с симптоматикой, д) только пациенты с тяжелым течением, е) умершие больные, ё) различные сочетания указанных групп. Важен также порядок регистрации результатов (в том числе что считается случаем) и выяснение истинных причин

смерти у лиц с обнаруженным при тестировании SARS-CoV-2.

Согласно уже имеющимся данным можно предположить возможность участия BCG-индуцированных механизмов защиты от COVID-19, но, как и любое предположение, оно нуждается в серьезном обосновании и проверке.

Возможные механизмы

Вакцина BCG – живой аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis* BCG, при внутрикожном введении вызывает иммуновоспалительный ответ, индуцирующий протективный противотуберкулезный иммунный ответ. Традиционно считается, что после BCG-иммунизации новорожденных напряженный специфический протективный иммунитет сохраняется до 5-7 лет, постепенно снижаясь, однако в действительности длительность его широко варьирует [18] и зависит от вакцинируемой человеческой популяции [4, 39] и используемого штамма BCG [23]. Так, в Великобритании специфическая протекция остается эффективной в течение 15 лет [62], в Бразилии – 20 лет [10], в Норвегии – 30-40 лет [50], на Аляске – 50-60 лет [6]. Известны случаи возникновения локального гранулематозного воспаления, вызванного BCG, спустя 50 лет после вакцинирования [56].

В 2021 г. исполнится 100 лет с начала применения BCG-вакцины. За это время, претерпев ряд пассажей, исходный штамм накопил делеции, однонуклеотидные полиморфизмы и тандемные дупликации и в результате разделился на дочерние штаммы, которые на основании дупликаций объединены в 4 группы (DU2-I-IV). Первые две, DU2-I и II, генетически «ранние» группы включают, в частности, японские, российские и Моро (бразильские) варианты BCG, а еще две, DU2-III и IV, более «поздние», включают BCG Пастера, датские, китайские, Коннот и др. [15, 43]. «Ранние» штаммы, в отличие от «поздних», сохранили способность продуцировать метоксимиколовые кислоты, поэтому они более иммуногенны и вызывают преимущественно провоспалительную активацию макрофагов, тогда как «поздние» штаммы синтезируют альфа- и кетомиколовые кислоты, способствуя преимущественно противовоспалительной поляризации макрофагов [37, 66]. M. Gursel et al. привели аргументы в пользу того, что большее или меньшее протективное действие BCG-вакцинации на развитие COVID-19 может быть связано, по крайней мере частично, с различиями в вакцинальных штаммах BCG, используемых в разных странах [23].

Неспецифические противовирусные эффекты BCG получены на мышинных моделях еще в 70-х годах прошлого века [20, 61]. Позже на мышах продемонстрирована способность BCG осуществлять протекцию в отношении инфекции, вызванной вирусами простого герпеса типа 1 и 2, вирусами гриппа А(H7N9), гепатита В, японского энцефалита, энцефаломиокардита, эктромиелии, осповакцины [45]. Согласно исследованиям, у человека BCG-вакцинация индуцирует не только специфический противотуберкулезный иммунный ответ, но также протекцию против широкого спектра бактериальных и вирусных возбудителей [7, 27, 45]. Показано, что введение BCG младенцам существенно снижает детскую смертность, не связанную с туберкулезом [3, 13, 22, 46, 58], подавляет развитие сепсиса и респираторных инфекций у новорожденных [29], при вакцинации пожилых (60-75 лет) предотвращает острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей [68]. Продemonстрировано, что противовирусный эффект после иммунизации BCG длится долго, например в наблюдении на 109 лицах, инфицированных вирусом простого герпеса, вакцинация приводила к снижению частоты и длительности обострений длительностью до 10 лет [28].

Вакцина BCG способна выступать в качестве адъюванта, повышая клональную экспансию Т-клеток и уровень антител при использовании противовирусных вакцин, таких как вакцина против гепатита В и вакцина против полиомиелита [51]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано [32], что BCG-вакцинация здоровых добровольцев усиливала иммуногенность вакцины против гриппа А(H1N1), то есть того самого вируса свиного гриппа, который вызвал пандемию 2009 г. При этом вакцина BCG не только значительно увеличивала титр гемагглютининов-ингибирующих антител и провоспалительный ответ мононуклеаров крови на H1N1, но и на другие патогены. Вероятно, иммунизация вакциной BCG, несущей большое количество антигенных детерминант, приводит к генерации антител и эффекторных Т-клеток, перекрестно реагирующих с эпитопами вирусных антигенов. Поскольку цитокиновый ответ включал в себя повышенную продукцию ИЛ-1 β , ФНО- α и ИФН- γ , весьма вероятно, что BCG-индуцированное усиление противовирусной защиты опосредовано, по крайней мере частично, способностью BCG потенцировать продукцию этих цитокинов. Недавно описан CD4⁺ Т-клеточный ответ на эпитопы SARS-CoV-2 у больных с COVID-19 и у здоровых лиц [14]. У больных при тяжелом течении COVID-19 с дыхательной недостаточностью продукция ИФН I типа [24] и провоспалительных цитокинов мононуклеарами крови невысока [69]. Можно допустить, что BCG-иммунизация, полученная при рождении, вносит вклад и в гуморальный, и в клеточный иммунный ответ на SARS-CoV-2. Однако механизмы

долговременного неспецифического гуморального ответа практически не изучены [65].

Легко предположить, что *M. bovis BCG* в месте инъекции или попадая в лимфоузлы вызывают там рекрутирование клеток и формирование микроинфильтратов/гранулем [19, 38], которые со временем претерпевают обратное развитие либо сохраняются длительное время – часто годы и десятилетия, поддерживая жизнеспособность персистирующих микобактерий в активной и/или в дормантной форме [41]. Хотя механизмы долговременной персистенции *M. bovis BCG* изучены слабо, известно, что «ранние» группы BCG имеют более высокую реактогенность и большую склонность к длительной персистенции, чем генеалогически «поздние» группы [15-17]. В контексте вирусной инфекции важно, что пролонгированный протективный иммунитет, коррелируя со способностью *M. bovis BCG* к персистенции, характеризуется присутствием эффекторных CD4 Т-клеток памяти и высоким уровнем ИФН-гамма [35].

В последние годы появилось представление о том, что механизмы, лежащие в основе неспецифической протекции, осуществляются клетками врожденного иммунного ответа, которые после первичного столкновения с патогеном приобретают эпигенетически опосредованную «натренированную иммунологическую память» (trained immunity), менее долгосрочную и специфическую, чем у Т- и В-клеток при адаптивном иммунном ответе, но достаточную для усиленного протективного эффекта при повторной с ним встрече [45, 47, 49]. Proof-of-principle-эксперименты продемонстрировали, что вакцина BCG индуцирует «trained immunity», обеспечивая неспецифический/гетерологичный противоинфекционный протективный эффект [48]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано [7], что BCG-вакцинация предотвращает развитие экспериментальной вирусной инфекции путем индукции trained immunity. В частности, обнаружено, что BCG-вакцинация у человека, проведенная до введения вакцинного ослабленного штамма вируса желтой лихорадки (ВЖЛ), резко снижает виремию ВЖЛ, что объясняется BCG-индуцированной модификацией гистоновых белков моноцитов, формированием trained immunity и в результате цитокиновым ответом, характерным для этого состояния – в первую очередь продукцией ИЛ-1 β .

Считается, что ИЛ-1 β – важный посредник в формировании противовирусного иммунитета [5, 53, 57, 64]. BCG-стимулированная продукция ИЛ-1 β , по-видимому, связана, по крайней мере отчасти, с мурамилдипептидом, компонентом пептидогликанов бактериальной стенки BCG, который взаимодействует с рецепторами TLR2 макрофагов, а также с внутриклеточным NLR-сенсором NOD2 [33]. Последний, как и TLR, активирует NF- κ B и MAPK и, кроме того, образует инфламасомные ком-

плексы [30], активирующие каспазу-1, необходимую для протеолитической активации и секреции ИЛ-1 β [55].

По данным L. Wager et al. [67], состояние trained immunity гетерогенно и может быть вызвано либо ИФН- γ /STAT-1-зависимыми, либо ИЛ-1 β -зависимыми механизмами. В работе E. Kaufmann et al. [34] показано, что при введении мышам BCG и гемопоэтических стволовых клеток костного мозга премированные моноциты-макрофаги генерируются ИФН- γ /STAT-1-зависимым образом. В то же время иммунологический тренинг гемопоэтических стволовых клеток введением β -гликана опосредован ИЛ-1 β -зависимой стимуляцией ГМ-КСФ [44]. На наш взгляд, механизмы формирования trained immunity не являются альтернативными. Хотя представления о механизмах trained immunity несколько размыты, в целом они согласуются с классическими представлениями о механизмах прайминга моноцитов-макрофагов. Эти механизмы зависят и от эпигеномных, и от канонических, имеющих аддитивные функции генов мишеней STAT-1 и NF- κ B/MAPK [55]. По нашим данным, наряду с активностью эпигенетических и транскрипционных факторов, прайминг макрофагов может индуцироваться собственно метаболическими процессами, а именно повышенной генерацией определенных метаболитов мевалонатного пути [1, 2, 55]. Эти данные согласуются с недавними данными S. Bekkering et al. [11], согласно которым активность мевалонатного пути индуцирует состояние trained immunity.

Таким образом, описывается два механизма вызванного BCG пролонгированного неспецифического противовирусного иммунного ответа. С одной стороны, BCG-индуцированное усиление противовирусной защиты в случае осповакцины или вируса свиного гриппа (H1N1) объясняется повышенной продукцией ИФН-гамма и специфических антител [32, 40], с другой – в случае вируса гриппа А, BCG-стимулированные мышинные макрофаги снижают титр вируса в системе *in vitro*, а BCG-вакцинация осуществляет протекцию в модели *in vivo* независимо от ИФН-гамма [61], а в случае ВЖЛ

протективный эффект объясняется продукцией ИЛ-1 β [7]. Очевидно, не только специфические Т- и В-клетки памяти, но и клетки врожденного иммунного ответа – моноциты-макрофаги и НК-клетки – могут отвечать за пролонгированный неспецифический противовирусный иммунный ответ. Какие механизмы имеют большее значение в случае COVID-19 – неизвестно.

Итак, выявленная в ряде исследований корреляция между обязательной всеобщей BCG-вакцинацией и благоприятными эпидемиологическими показателями COVID-19 в разных странах позволяет думать, что иммунизация BCG в детском возрасте создает длительную протекцию и против вируса SARS-CoV-2. С другой стороны, имеются исследования, которые не подтверждают данную зависимость. Пока гипотеза о протективном действии BCG-вакцинации при COVID-19 основана только на непроверенных и недетализированных эпидемиологических данных. Доказательства, касающиеся возможных BCG-индуцированных долговременных неспецифических противовирусных иммунологических эффектов, выглядят убедительными, но являются косвенными, и их клиническое значение не определено. Для надежной верификации данной гипотезы необходимы проспективные многоцентровые рандомизированные исследования. Необходимы также медико-биологические доказательства, в частности требуется оценить влияние BCG-вакцинации: на репликацию вируса в культуральных системах, содержащих иммунокомпетентные клетки и/или плазму крови вакцинированных/невакцинированных; на цитопатогенность вируса в инфицированных клетках вакцинированных лиц; на особенности противовирусного иммунного реагирования у вакцинированных лиц. Пока указанные исследования не проведены, пользоваться BCG-вакциной для предотвращения распространения инфекции даже в группах высокого риска было бы необоснованно. Данный вывод соответствует научному отчету ВОЗ от 12 апреля 2020 г., в котором подчеркивается, что пока доказательства протективного действия BCG-вакцинации на COVID-19 не получены [9].

Признательность: авторы выражают благодарность за техническую помощь в подготовке рукописи П. Я. Белавской и А. А. Майоровой.

Acknowledgment: The authors are grateful for the technical assistance in preparing the manuscript of P. Ya. Belavskaya and A. A. Mayorova.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Я. Ш., Белгородцев С. Н., Филимонов П. Н., Селедцова Г. В. Действие модуляторов активности мевалонатного биохимического пути на реактивность макрофагов при экспериментальном нефросклерозе // Мед. иммунология. – 2009. – № 11. – С. 499-508.

REFERENCES

1. Shvarts Ya.Sh., Belogorodtsev S.N., Filimonov P.N., Seledtsova G.V. Effects of mevalonate pathway modulators upon reactivity of macrophages in experimental nephrosclerosis. *Med. Immunologiya*, 2009, no. 11, pp. 499-508. (In Russ.)

2. Шварц Я. Ш., Хощенко О. М., Душкин М. И., Феофанова Н. А. Действие холестерина и агонистов гормональных ядерных рецепторов на продукцию трансформирующего фактора роста- β в макрофагах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – № 148. – С. 294-297.
3. Aaby P, Kollmann T, Benn C. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public-health, immunological and conceptual challenges // *Nat. Immunol.* – 2014. – № 15. – P. 895-899. <https://doi.org/10.1038/ni.2961>.
4. Abubakar I, Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P. et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis // *Health Technol. Assess.* – 2013. – № 37. – P. 1-372. doi: 10.3310/hta17370.
5. Allen I. C., Scull M. A., Moore C. B., Holl E. K., McElvania-TeKippe E. et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA // *Immunity.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 556-565.
6. Aronson N.E., Santosham M., Comstock G. W., Howard R. S., Moulton L. H. et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 17. – P. 2086-2091.
7. Arts R. J. W., Moorlag S. J. C. F. M., Novakovic B., Li Y., Wang S. Y. et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity // *Cell Host & Microbe.* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 89-100. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010.
8. Asahara M. The effect of BCG vaccination on COVID-19 examined by a statistical approach: no positive results from the Diamond Princess and cross-national differences previously reported by world-wide comparisons are flawed in several ways. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20068601>.
9. BCG vaccination and COVID-19. Scientific brief. WHO, April 12, 2020.
10. Barreto M. L., Cunha S. S., Pereira S. M., Genser B., Hijjar M. A. et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 10. – P. 1171-1173.
11. Bekkering S., Arts R. J. W., Novakovic B., Kourtzelis I., van der Heijden C. et al. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway // *Cell.* – 2018. – Vol. 172, № 1-2. – P. 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025> PMID: 29328908.
12. Berg M. K., Yu Q., Salvador C. E., Melani I., Kitayama S. Mandated BCG vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.05.20054163.
13. Biering-Sørensen S., Aaby P., Lund N., Monteiro I., Jensen K. J. et al. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing < 2500 g: a randomized controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 7. – P. 1183-1190.
14. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P. et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. doi: 10.1101/2020.04.17.20061440.
15. Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W. et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, № 13. – P. 5596-5601.
16. Chen J. M., Islam S. T., Ren H., Liu J. Differential productions of lipid virulence factors among BCG vaccine strains and implications on BCG safety // *Vaccine.* – 2007. Vol. 25, № 48. – P. 8114-8122.
17. Davids V., Hanekom W. A., Mansoor N., Gamielien H., Sebastian J. G. et al. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 4. – P. 531-536.
18. Dockrell H. M., Smith S. G. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? // *Front. Immunol.* – 24 May 2018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01134.
19. Egen J. G. Macrophage and T cell dynamics during the development and disintegration of mycobacterial granulomas // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 271-284.
20. Floc'h F., Werner G. H. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin) // *Ann. Immunol.* – 1976. – Vol. 127, № 2. – P. 173-186.
21. Fukui M., Kawaguchi K., Matsuura H. Does TB vaccination reduce COVID-19 infection? No evidence from a regression discontinuity analysis. doi: 10.1101/2020.04.13.20064287.
22. Garly M. L. et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa: A non-specific beneficial effect of BCG? // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21, № 21-22. – P. 2782-2790.
2. Shvarts Ya.Sh., Khoschenko O.M., Dushkin M.I., Feofanova N.A. The effect of cholesterol and agonists of hormonal nuclear receptors on the production of the transforming growth factor- β in macrophages. *Byul. Eksperim. Biologii I Meditsiny*, 2009, no. 148, pp. 294-297. (In Russ.)
3. Aaby P, Kollmann T, Benn C. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public-health, immunological and conceptual challenges. *Nat. Immunol.*, 2014, no. 15, pp. 895-899. <https://doi.org/10.1038/ni.2961>.
4. Abubakar I, Pimpin L., Ariti C., Beynon R., Mangtani P. et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol. Assess.*, 2013, no. 37, pp. 1-372. doi: 10.3310/hta17370.
5. Allen I.C., Scull M.A., Moore C.B., Holl E.K., McElvania-TeKippe E. et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity*, 2009, vol. 30, no. 4, pp. 556-565.
6. Aronson N.E., Santosham M., Comstock G.W., Howard R.S., Moulton L.H. et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA*, 2004, vol. 291, no. 17, pp. 2086-2091.
7. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., Li Y., Wang S.Y. et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host & Microbe*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 89-100. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010.
8. Asahara M. The effect of BCG vaccination on COVID-19 examined by a statistical approach: no positive results from the Diamond Princess and cross-national differences previously reported by world-wide comparisons are flawed in several ways. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20068601>.
9. BCG vaccination and COVID-19. Scientific brief. WHO, April 12, 2020.
10. Barreto M.L., Cunha S.S., Pereira S.M., Genser B., Hijjar M.A. et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, no. 10, pp. 1171-1173.
11. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., Kourtzelis I., van der Heijden C. et al. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 1-2, pp. 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025> PMID: 29328908.
12. Berg M.K., Yu Q., Salvador C.E., Melani I., Kitayama S. Mandated BCG vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.05.20054163.
13. Biering-Sørensen S., Aaby P., Lund N., Monteiro I., Jensen K.J. et al. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing < 2500 g: a randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 7, pp. 1183-1190.
14. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P. et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. doi: 10.1101/2020.04.17.20061440.
15. Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W. et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 13, pp. 5596-5601.
16. Chen J.M., Islam S.T., Ren H., Liu J. Differential productions of lipid virulence factors among BCG vaccine strains and implications on BCG safety. *Vaccine*, 2007, vol. 25, no. 48, pp. 8114-8122.
17. Davids V., Hanekom W.A., Mansoor N., Gamielien H., Sebastian J.G. et al. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 193, no. 4, pp. 531-536.
18. Dockrell H.M., Smith S.G. What have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years? *Front. Immunol.*, 24 May 2018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01134.
19. Egen J.G. Macrophage and T cell dynamics during the development and disintegration of mycobacterial granulomas. *Immunity*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 271-284.
20. Floc'h F., Werner G.H. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin). *Ann. Immunol.*, 1976, vol. 127, no. 2, pp. 173-186.
21. Fukui M., Kawaguchi K., Matsuura H. Does TB vaccination reduce COVID-19 infection? No evidence from a regression discontinuity analysis. doi: 10.1101/2020.04.13.20064287.
22. Garly M.L. et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa: A non-specific beneficial effect of BCG? *Vaccine*, 2003, vol. 21, no. 21-22, pp. 2782-2790.

23. Gursel M., Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? // *Med. Hypotheses*. – 2020., doi: 10.1016/j.mehy.2020.109707.
24. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. doi: 10.1101/2020.04.19.20068015.
25. Hegarty P. K., Kamat A., Zafirakis H., DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. <https://www.researchgate.net/publication/340224580>.
26. Hensel J., McGrail D. J., McAndrews K. M., Dowlatshahi D., LeBleu V. S. Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing. doi: 10.1101/2020.04.08.20056051.
27. Higgins J., Soares-Weiser K., Reingold K. Systematic review of the nonspecific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_NSE_Epidemiology_review_Report_to_SAGE_14_Mar_FINAL.pdf?ua=1.
28. Hippmann G., Wekkeli M., Rosenkranz A. R., Jarisch R., Gotz M. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination // *Wien Klin Wochenschr.* – 1992. – Vol. 104, № 7. – P. 200-204.
29. Holm-Delgado M. G., Stuart E. A., Black R. E. Acute lower respiratory infection among Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated children // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, № 1. – P. 73-81. doi: 10.1542/peds.2013-2218. PubMed PMID: 24379224.
30. Hsu L. C., Ali S. R., McGillivray S., Tseng P. H., Mariathan S. et al. A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide // *PNAS*. – 2008. – Vol. 105. – P. 7803-7808.
31. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
32. Jenneke L. et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled pilot study // *J. Infect. Dis.* – 2012. – № 12. – P. 1930-1938.
33. Kapetanovic R., Nahori M. A., Balloy V., Fitting C., Philpott D. J. et al. Contribution of phagocytosis and intracellular sensing for cytokine production by *Staphylococcus aureus*-activated macrophages // *Infect. Immun.* – 2007. – № 75. – P. 830-837.
34. Kaufmann E., Sanz J., Dunn J. L., Khan N., Mendonca L. E. et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis // *Cell*. – 2018. – Vol. 172, № 1-2. – P. 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.031>.
35. Kaveh D., Garcia-Pelayo M., Hogarth P. Persistent BCG bacilli perpetuate CD4 T effector memory and optimal protection against tuberculosis // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 51. – P. 6911-6918.
36. Kirov S. A. Association between BCG policy and COVID19 infection rates is significantly confounded by age and is unlikely to alter infection or mortality rates. April 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20055616.
37. Korf J., Stoltz A., Verschoor J., De Baetselier P., Grooten J. The *Mycobacterium tuberculosis* cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses // *Eur. J. Immunol.* – 2005. – Vol. 35, № 3. – P. 890-900.
38. Kutsukake H., Nagao S., Tanaka A. Arrest of DNA replication of macrophages in BCG granuloma and peritoneal exudates by bacteria // *Microbiol. Immunol.* – 1990. – Vol. 34, № 2. – P. 197-210.
39. Mangtani P., Nguipod-Djomu P., Keogh R. H., Trinder L., Smith P. G. et al. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK // *Health Technol. Assess.* – 2017. – Vol. 21. – P. 1-54 doi: 10.3310/hta21390.
40. Mathurin K. S., Martens G. W., Kornfeld H., Welsh R. M. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses // *J. Virology*. – 2009. – Vol. 83, № 8. – P. 3528-3539.
41. Mendum T. A., Chandran A., Williams K. et al. Transposon libraries identify novel *Mycobacterium bovis* BCG genes involved in the dynamic interactions required for BCG to persist during in vivo passage in cattle // *BMC Genomics*. – 2019. – Vol. 20. – P. 431. doi: 10.1186/s12864-019-5791-1.
42. Miller A., Reandelar M. J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study doi: 10.1101/2020.03.24.20042937.
23. Gursel M., Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Med. Hypotheses*, 2020., doi: 10.1016/j.mehy.2020.109707.
24. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. doi: 10.1101/2020.04.19.20068015.
25. Hegarty P.K., Kamat A., Zafirakis H., DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. <https://www.researchgate.net/publication/340224580>.
26. Hensel J., McGrail D.J., McAndrews K.M., Dowlatshahi D., LeBleu V.S. Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing. doi: 10.1101/2020.04.08.20056051.
27. Higgins J., Soares-Weiser K., Reingold K. Systematic review of the nonspecific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_NSE_Epidemiology_review_Report_to_SAGE_14_Mar_FINAL.pdf?ua=1.
28. Hippmann G., Wekkeli M., Rosenkranz A.R., Jarisch R., Gotz M. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination. *Wien Klin Wochenschr.*, 1992, vol. 104, no. 7, pp. 200-204.
29. Holm-Delgado M.G., Stuart E.A., Black R.E. Acute lower respiratory infection among Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated children. *Pediatrics*, 2014, vol. 133, no. 1, pp. 73-81. doi: 10.1542/peds.2013-2218. PubMed PMID: 24379224.
30. Hsu L.C., Ali S.R., McGillivray S., Tseng P.H., Mariathan S. et al. A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide. *PNAS*, 2008, vol. 105, pp. 7803-7808.
31. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
32. Jenneke L. et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled pilot study. *J. Infect. Dis.*, 2012, no. 12, pp. 1930-1938.
33. Kapetanovic R., Nahori M.A., Balloy V., Fitting C., Philpott D.J. et al. Contribution of phagocytosis and intracellular sensing for cytokine production by *Staphylococcus aureus*-activated macrophages. *Infect. Immun.*, 2007, no. 75, pp. 830-837.
34. Kaufmann E., Sanz J., Dunn J.L., Khan N., Mendonca L.E. et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 1-2, pp. 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.031>.
35. Kaveh D., Garcia-Pelayo M., Hogarth P. Persistent BCG bacilli perpetuate CD4 T effector memory and optimal protection against tuberculosis. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 51, pp. 6911-6918.
36. Kirov S.A. Association between BCG policy and COVID19 infection rates is significantly confounded by age and is unlikely to alter infection or mortality rates. April 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20055616.
37. Korf J., Stoltz A., Verschoor J., De Baetselier P., Grooten J. The *Mycobacterium tuberculosis* cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses. *Eur. J. Immunol.*, 2005, vol. 35, no. 3, pp. 890-900.
38. Kutsukake H., Nagao S., Tanaka A. Arrest of DNA replication of macrophages in BCG granuloma and peritoneal exudates by bacteria. *Microbiol. Immunol.*, 1990, vol. 34, no. 2, pp. 197-210.
39. Mangtani P., Nguipod-Djomu P., Keogh R.H., Trinder L., Smith P.G. et al. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK. *Health Technol. Assess.*, 2017, vol. 21, pp. 1-54 doi: 10.3310/hta21390.
40. Mathurin K.S., Martens G.W., Kornfeld H., Welsh R.M. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *J. Virology*, 2009, vol. 83, no. 8, pp. 3528-3539.
41. Mendum T.A., Chandran A., Williams K. et al. Transposon libraries identify novel *Mycobacterium bovis* BCG genes involved in the dynamic interactions required for BCG to persist during in vivo passage in cattle. *BMC Genomics*, 2019, vol. 20, pp. 431. doi: 10.1186/s12864-019-5791-1.
42. Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study doi: 10.1101/2020.03.24.20042937.

43. Minnikin D. E., Parlett J. H., Magnusson M., Ridell M., Lind A. Mycolic acid patterns of representatives of *Mycobacterium bovis* BCG // *J. General Microbiology*. – 1984. – № 130. – P. 2733-2736.
44. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B., Chen L. S., Grzybek M. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity // *Cell*. – 2018. – Vol. 172, № 1-2. – P. 147-161. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
45. Moorlag S. J. C. F. M., Arts R. J. W., van Crevel R., Netea M. G. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 1473-1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020. Epub 2019 May 2.
46. Nankabirwa V. et al. Child survival and BCG vaccination: a community based prospective cohort study in Uganda // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15, № 175. – P. 1-10.
47. Netea M. G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L. B., Chavakis T., Divangahi M. Defining trained immunity and its role in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Mar 4. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
48. Netea M. G., Quintin J., van der Meer J. W. Trained immunity: a memory for innate host defense // *Cell Host Microbe*. – 2011. – Vol. 9, № 5. – P. 355-361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
49. Netea M. G., Joosten L. A., Latz E., Mills K. H., Natoli G. et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease // *Science*. – 2016. – Vol. 352 (6284). doi: 10.1126/science.aaf1098.
50. Nguipodop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L. C., Abubakar I., Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – № 16. – P. 219-226. doi:10.1016/S1473-3099(15)00400-4.
51. Ota M. O. C., Vekemans J., Schlegel-Haueter S. E. et al. Influence of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination // *J. Immunology*. – 2002. – Vol. 168, № 2. – P. 919-925.
52. Pitzer V. E., Chitwood M., Havumaki J., Menzies N. A., Perniciaro S. et al. The impact of changes in diagnostic testing practices on estimates of COVID-19 transmission in the United States. doi: 10.1101/2020.04.20.20073338v1.
53. Rathinam V. A. K., Fitzgerald K. A. Inflammasomes and anti-viral immunity // *J. Clin Immunology*. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 632-637.
54. Sala G., Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. doi: 10.1101/2020.03.30.20048165.
55. Schwartz Y. Sh., Svistelnik A. V. Functional phenotypes of macrophages and the M1-M2 polarization concept. Part I. Proinflammatory phenotype // *Biochemistry (Moscow)*. – 2012. – Vol. 77, № 3. – P. 246-260.
56. Seishima M., Fujisawa T., Yamanaka S., Ishii N., Mori S. et al. BCG granuloma appearing more than 50 years after vaccination // *Arch. Dermatol.* – 2006. – Vol. 142. – P. 249-250. doi: 10.1001/archderm.142.2.249.
57. Sergerie Y., Boivin G., Rivest S. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β play a critical role in the resistance against lethal herpes simplex virus encephalitis // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196, № 6. – P. 853-860.
58. Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children // *Clin. Ther.* – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 109-114.
59. Shet A., Ray D., Malavige N., Santosham M., Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. doi: 10.1101/2020.04.01.20049478.
60. Shivendu S., Chakraborty S., Onuchowska A., Patidar A., Srivastava A. Is there evidence that BCG vaccination has non-specific protective effects for COVID 19 infections or is it an illusion created by lack of testing? doi: 10.1101/2020.04.18.20071142.
61. Spencer J. C., Ganguly R., Waldman R. H. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette-Guerin // *J. Infect. Dis.* – 1977. – Vol. 136, № 2. – P. 171-175. doi: 10.1093/infdis/136.2.171.
62. Sterne J. A., Rodrigues L. C., Guedes I. N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 1998. – Vol. 2, № 3. – P. 200-207.
63. Szigeti R., Kellermayer D., Kellermayer R. BCG protects against COVID-19? A word of caution. doi: 10.1101/2020.04.09.20056903.
64. Thomas P. G. et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1 // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 566-575.
65. Uthayakumar D., Paris S., Chapat L., Freyburger L., Poulet H. et al. Non-specific effects of vaccines illustrated through the BCG example: from observations to
43. Minnikin D.E., Parlett J.H., Magnusson M., Ridell M., Lind A. Mycolic acid patterns of representatives of *Mycobacterium bovis* BCG. *J. General Microbiology*, 1984, no. 130, pp. 2733-2736.
44. Mitroulis I., Ruppova K., Wang B., Chen L. S., Grzybek M. et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 1-2, pp. 147-161. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.034.
45. Moorlag S.J.C.F.M., Arts R.J.W., van Crevel R., Netea M.G. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 12, pp. 1473-1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020. Epub 2019 May 2.
46. Nankabirwa V. et al. Child survival and BCG vaccination: a community based prospective cohort study in Uganda. *BMC Public Health*, 2015, vol. 15, no. 175, pp. 1-10.
47. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, Mar 4. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
48. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*, 2011, vol. 9, no. 5, pp. 355-361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
49. Netea M.G., Joosten L.A., Latz E., Mills K.H., Natoli G. et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 2016, vol. 352 (6284). doi: 10.1126/science.aaf1098.
50. Nguipodop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L.C., Abubakar I., Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, no. 16, pp. 219-226. doi:10.1016/S1473-3099(15)00400-4.
51. Ota M.O.C., Vekemans J., Schlegel-Haueter S.E. et al. Influence of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination. *J. Immunology*, 2002, vol. 168, no. 2, pp. 919-925.
52. Pitzer V.E., Chitwood M., Havumaki J., Menzies N.A., Perniciaro S. et al. The impact of changes in diagnostic testing practices on estimates of COVID-19 transmission in the United States. doi: 10.1101/2020.04.20.20073338v1.
53. Rathinam V.A.K., Fitzgerald K.A. Inflammasomes and anti-viral immunity. *J. Clin. Immunology*, 2010, vol. 30, no. 5, pp. 632-637.
54. Sala G., Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. doi: 10.1101/2020.03.30.20048165.
55. Schwartz Y.Sh., Svistelnik A.V. Functional phenotypes of macrophages and the M1-M2 polarization concept. Part I. Proinflammatory phenotype. *Biochemistry (Moscow)*, 2012, vol. 77, no. 3, pp. 246-260.
56. Seishima M., Fujisawa T., Yamanaka S., Ishii N., Mori S. et al. BCG granuloma appearing more than 50 years after vaccination. *Arch. Dermatol.*, 2006, vol. 142, pp. 249-250. doi: 10.1001/archderm.142.2.249.
57. Sergerie Y., Boivin G., Rivest S. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β play a critical role in the resistance against lethal herpes simplex virus encephalitis. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, no. 6, pp. 853-860.
58. Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clin. Ther.*, 2013, vol. 35, no. 2, pp. 109-114.
59. Shet A., Ray D., Malavige N., Santosham M., Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. doi: 10.1101/2020.04.01.20049478.
60. Shivendu S., Chakraborty S., Onuchowska A., Patidar A., Srivastava A. Is there evidence that BCG vaccination has non-specific protective effects for COVID 19 infections or is it an illusion created by lack of testing? doi: 10.1101/2020.04.18.20071142.
61. Spencer J.C., Ganguly R., Waldman R.H. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette-Guerin. *J. Infect. Dis.*, 1977, vol. 136, no. 2, pp. 171-175. doi: 10.1093/infdis/136.2.171.
62. Sterne J.A., Rodrigues L.C., Guedes I.N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1998, vol. 2, no. 3, pp. 200-207.
63. Szigeti R., Kellermayer D., Kellermayer R. BCG protects against COVID-19? A word of caution. doi: 10.1101/2020.04.09.20056903.
64. Thomas P.G. et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity*, 2009, vol. 30, no. 4, pp. 566-575.
65. Uthayakumar D., Paris S., Chapat L., Freyburger L., Poulet H. et al. Non-specific effects of vaccines illustrated through the BCG example: from observations to

- demonstrations // *Front Immunol.* – 2018. – № 9:2869. Published online 2018 Dec 4. doi: 10.3389/fimmu.2018.02869.
66. Vander Beken S., Al Dulayymi J., Naessens T., Koza G., Maza-Iglesias M. et al. Molecular structure of the *Mycobacterium tuberculosis* virulence factor, mycolic acid, determines the elicited inflammatory pattern // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 450-460.
67. Wager L. C. M., Hole C. R., Campuzano A., Castro-Lopez N., Cai H. et al. IFN- γ immune priming of macrophages in vivo induces prolonged STAT1 binding and protection against *Cryptococcus neoformans* // *PLoS Pathog.* – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. e1007358. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007358>.
68. Wardhana, Datau E. A., Sultana A., Mandang V. V., Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly // *Acta Med. Indones.* – 2011. – Vol. 43, № 3. – P. 185-190.
69. Wilk A. J., Rustagi A., Zhao N. Q., Roque J., Martinez-Colon G. J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.17.20069930.
70. www.worldometers.info/coronavirus/
- demonstrations. *Front Immunol.*, 2018, no. 9:2869. Published online 2018 Dec 4. doi: 10.3389/fimmu.2018.02869.
66. Vander Beken S., Al Dulayymi J., Naessens T., Koza G., Maza-Iglesias M. et al. Molecular structure of the *Mycobacterium tuberculosis* virulence factor, mycolic acid, determines the elicited inflammatory pattern. *Eur. J. Immunol.*, 2011, vol. 41, no. 2, pp. 450-460.
67. Wager L.C.M., Hole C.R., Campuzano A., Castro-Lopez N., Cai H. et al. IFN- γ immune priming of macrophages in vivo induces prolonged STAT1 binding and protection against *Cryptococcus neoformans*. *PLoS Pathog.*, 2018, vol. 14, no. 10, pp. e1007358. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007358>.
68. Wardhana, Datau E.A., Sultana A., Mandang V.V., Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med. Indones.*, 2011, vol. 43, no. 3, pp. 185-190.
69. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., Roque J., Martinez-Colon G.J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. doi: 10.1101/2020.04.17.20069930.
70. www.worldometers.info/coronavirus/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81 а.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.

Шварц Яков Шмульевич

заместитель директора по науке.
E-mail: yshschwartz@mail.ru

Ставицкая Наталия Васильевна

и. о. директора.
E-mail: stavitskaya@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.
Phone: +7 (383) 203-83-58.

Yakov Sh. Shvartz

Deputy Director for Research.
Email: yshschwartz@mail.ru

Natalia V. Stavitskaya

Acting Director.
Email: stavitskaya@mail.ru

Dmitry A. Kudlay

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia,
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Personalized Medicine
and Molecular Immunology Laboratory no. 71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115552.
Email: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

Поступила 16.04.2020

Submitted as of 16.04.2020



Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска

Н. И. БРИКО¹, В. А. КОРШУНОВ¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА², А. Д. ВОРОБЬЕВА¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции взрослых групп риска проводится в РФ по календарю прививок по эпидемическим показаниям начиная с 2014 г. Однако собираемые в рамках эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой данные не позволяют судить о защищенности взрослого населения против пневмококковой инфекции, так как отсутствует информация об охвате групп риска.

Цель: проанализировать уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции в группах риска среди взрослого населения.

Материалы и методы. Источником информации о численности и контингентах взрослого населения, вакцинированного против пневмококковой инфекции, были органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья в субъектах Российской Федерации. Глубина сбора данных составляла 4 года (2015-2018 гг.). Информация получена из 79 субъектов РФ. Анализ уровней охвата в возрастных, профессиональных группах риска, среди лиц, страдающих хроническими заболеваниями, проводился методами описательной статистики.

Результаты. Основными контингентами взрослых, привитых против пневмококковой инфекции, были: больные хроническими заболеваниями (55%, в том числе 27,5% больных хроническими заболеваниями легких), лица, подлежащие призыву на военную службу (30%), различные группы профессионального риска (11%). На остальные группы риска пришлось менее 5% проведенных вакцинаций. Максимального охвата удалось достичь среди взрослых, имеющих хронические заболевания легких (15,1%). Среди больных с хроническими нелегочными заболеваниями охват составил: при заболеваниях печени – 4%, сердечно-сосудистой системы – 3,8%, эндокринной системы – 2,8%, иммунокомпрометирующих состояниях и заболеваниях – 1%. В остальных группах хронических больных охват был еще ниже. Среди взрослых, имеющих факторы профессионального риска и находящихся в особых условиях пребывания, максимальный охват вакцинацией был достигнут среди призывников (67,4%). Вакцинация в иных категориях профессионального риска проводилась в незначительных объемах, среди медицинских работников составила 4,9%, среди работников образовательных организаций открытого типа (школы, детских садов и др.) – 3,1%.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, хронические болезни легких, охват вакцинацией, группы риска у взрослых

Для цитирования: Брико Н. И., Коршунов В. А., Васильева И. А., Воробьева А. Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 15-23. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>

Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups

N. I. BRIKO¹, V. A. KORSHUNOV¹, I. A. VASILYEVA², A. D. VOROBIEVA¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

In Russia starting from 2014, adults from risk groups are vaccinated against pneumococcal infection in accordance with the vaccination calendar based on epidemic indications. However, data collected by the Epidemiological Surveillance for Vaccine Prevention do not allow to judge about the protection of adult population against pneumococcal disease, as there is no information on the coverage of risk groups.

The objective: to analyze the coverage of adult population from risk groups with vaccination against pneumococcal infection.

Subjects and methods. The number and groups of adults vaccinated against pneumococcal infection were provided by the executive authorities in charge of health care in the Russian Federation. Data for 4 years were collected (2015-2018). The information was received from 79 regions of the Russian Federation. Descriptive statistics methods were used to analyze the coverage in age and occupational risk groups and people with chronic diseases.

Results. The main groups of adults vaccinated against pneumococcal infection were the following: patients with chronic diseases (55%, including 27.5% of patients with chronic lung disease), conscripts (30%), various occupational risk groups (11%). The remaining risk groups accounted for less than 5% of vaccinations. The maximum coverage was achieved among adults with chronic lung disease (15.1%). Among patients with chronic non-pulmonary diseases, coverage was the following: patients with liver diseases – 4%, cardiovascular diseases – 3.8%, endocrine system – 2.8%, immunodeficiencies – 1%. In other groups of chronic patients, coverage was even lower. Among adults with occupational risk factors and staying in special conditions, the maximum vaccination coverage was achieved among conscripts (67.4%). Vaccination in other categories of occupational risk was performed in a small number of people; among health workers, it was 4.9%, among employees of educational organizations of open type (schools, kindergartens, etc.) it made 3.1%.

Key words: pneumococcal infection, chronic lung disease, coverage with vaccination, adults from risk groups

For citations: Briko N.I., Korshunov V.A., Vasilyeva I.A., Vorobieva A.D. Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 15-23. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>

Для корреспонденции:
Коршунов Владимир Андреевич
E-mail: kvan2009@mail.ru

Correspondence:
Vladimir A. Korshunov
Email: kvan2009@mail.ru

Пневмококковая инфекция (ПИ) поражает как детей, так и взрослых, в особенности из групп риска. *St. pneumoniae* выступает одним из ведущих этиологических факторов внебольничной пневмонии (ВП) – наиболее частой клинической формы ПИ среди взрослых [8].

К группе риска ПИ относятся взрослые с хроническими заболеваниями. Так, при наличии хронических сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний, хронических заболеваний печени, сахарного диабета риск ВП возрастает в 3-8 раз по сравнению со здоровыми. В группе особо высокого риска (хроническая почечная недостаточность, аспления, иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция) риск ВП возрастает в 9-18 раз, повышая вероятность инвазивных форм ПИ [8, 11]. У взрослых пожилого возраста, а также имеющих сочетанную хроническую патологию (сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность), риски возрастают многократно.

К группам риска относятся и некоторые категории трудоспособного населения, прежде всего это люди, имеющие факторы профессионального риска: работающие во вредных для дыхательной системы производствах, медицинские работники. Длительное либо постоянное нахождение людей в условиях организованного коллектива также является фактором риска ПИ. К этой группе относятся: военнослужащие и призывники, лица, работающие вахтовым методом, пребывающие в местах заключения, социальных учреждениях – домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т. п. [8]. Возникновение ситуаций, создающих неблагоприятные в эпидемическом отношении условия (стихийные бедствия, наводнения и пр.), также могут приводить к повышению риска ПИ среди населения.

Основой контроля ПИ является вакцинопрофилактика. Доступны два типа пневмококковых вакцин: полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) и конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина (ПКВ13). Обе вакцины имеют обширную доказательную базу и могут быть рекомендованы для вакцинации взрослых групп риска [3, 4]. Вакцинация взрослых входит во множество современных клинических рекомендаций, как зарубежных, так и отечественных [5, 9, 10]. Представленные в них стратегии и схемы вакцинации регулярно пересматриваются и дополняются. В Российской Федерации также разработаны клинические рекомендации по вакцинопрофилактике взрослого населения против ПИ. Обозначены группы риска; на основе имеющихся доказательств приведены рекомендуемые схемы вакцинации [8].

Вакцинопрофилактика ПИ взрослых групп риска включена в календарь прививок по эпидемическим показаниям. Так, она рекомендована лицам, подлежащим призыву на военную службу, лицам старше 60 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких, лицам старше трудоспособного возраста,

проживающим в организациях социального обслуживания [6]. При этом следует отметить, что реализация вакцинопрофилактики в рамках календаря по эпидемическим показаниям – расходное обязательство бюджета субъектов РФ.

Информация о вакцинации взрослых против ПИ содержится в формах федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» и № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний».

На основании данных этих форм известно, что с 2014 по 2019 г. вакцинацию против ПИ получили 2,6 млн человек взрослого населения, ревакцинацию – 145 тыс. Согласно форме № 6, охват вакцинацией взрослого населения составил 2,3%. В возрастной группе 18-36 лет – 2,4%, 36-60 лет – 1,4%, старше 60 лет – 3,8%. Для анализа защищенности взрослого населения против ПИ, в особенности групп риска, имеющиеся данные крайне малоинформативны, так как не известны ни категории привитых, ни охват в группах риска.

Цель: проанализировать уровень охвата вакцинацией против ПИ в группах риска среди взрослого населения.

Материалы и методы

Источником информации о численности и контингентах взрослого населения, вакцинированного против ПИ, были медицинские организации и органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъектов Российской Федерации. Для сбора исходных данных разработан шаблон для внесения информации о численности лиц старше 18 лет различных категорий риска и охвате их пневмококковой вакцинацией. Глубина сбора данных составляла 4 года (2015-2018 гг.). Информационные письма с приложенным шаблоном для заполнения были направлены органам исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъектов РФ. Необходимые данные получены от 79 субъектов РФ из 85. Дальнейшая обработка материала проводилась с учетом отсутствия информации из 6 субъектов РФ: Республика Карелия, Республика Адыгея, Республика Северная Осетия – Алания, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Забайкальский край, Хабаровский край. От Чеченской Республики поступила информация о том, что вакцинопрофилактика взрослых против ПИ в данный период в регионе не проводилась.

После сбора информации данные проверены на корректность и полноту внесения, консолидированы, сгруппированы и систематизированы. Рассчитаны итоговые значения охвата вакцинацией по каждой категории риска по федеральным округам и России в целом.

При расчете показателей уровня охвата для уточнения численности групп риска дополнительно ис-

пользованы статистические сборники Федеральной службы государственной статистики (<https://www.gks.ru>) и иные статистические данные, находящиеся в свободном доступе. При расчетах использовались показатели численности групп за период времени, наиболее близкий к изучаемому периоду наблюдения. С этим могут быть связаны некоторые погрешности в полученных значениях, тем не менее не искажающие общие закономерности и тенденции.

Статистическая обработка проводилась с помощью комплекта программ Microsoft office, используя методы описательной статистики.

Результаты исследования

Всего с 2015 по 2018 г. в РФ получили вакцинацию против ПИ 1,8 млн человек (взрослых старше 18 лет), по данным формы № 5 за аналогичный период. Общее число вакцинированных в возрастной группе 18-35 лет составило 590 тыс., в группе 36-55 лет – 393 тыс., в группе 56-65 лет – 452 тыс., 66 лет и старше – 457 тыс. человек. Численность вакцинированных по возрасту и округам представлена на рис. 1. В результате охват взрослого населения всех возрастных категорий составил 1,5%. При этом он был минимальным в Северо-Кавказском федеральном округе (0,7%) и максимальным в Уральском и Центральном федеральных округах (по 1,8%). Наиболее высокий уровень охвата был достигнут в возрастной группе 56-65 лет – 12,5%, минимальный – среди лиц в возрасте 36-55 лет (0,8%). В возрасте от 18 до 35 лет охват составил 1,8%, 66 лет и старше – 1,4%.

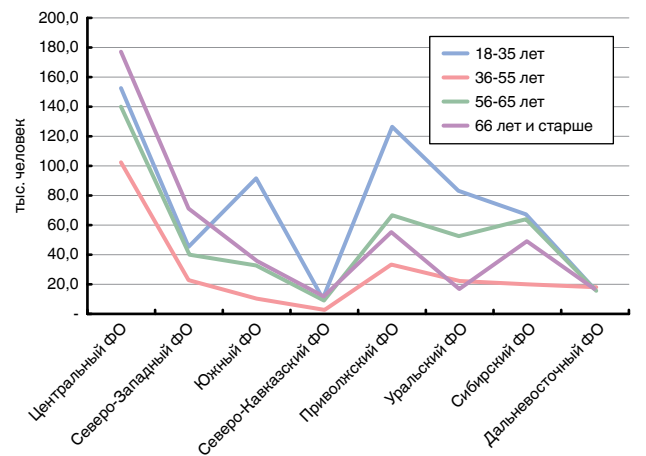


Рис. 1. Численность взрослого населения, вакцинированного против пневмококковой инфекции в РФ в 2015-2018 гг., по возрастным группам и федеральным округам (тыс. человек)

Fig. 1. Number of adults vaccinated against pneumococcal infection in Russia in 2015-2018, by age groups and federal districts (thousand people)

Основные контингенты взрослых, которым проводилась вакцинация, представлены на рис. 2.

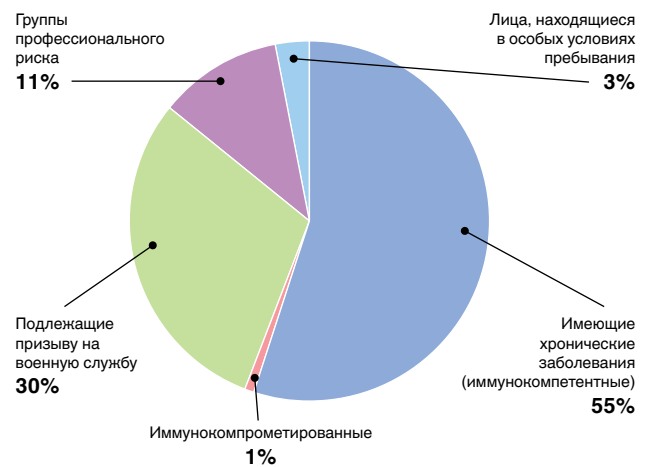


Рис. 2. Контингенты взрослых, вакцинированных против ПИ в РФ в 2015-2018 гг.

Fig. 2. Groups of adults vaccinated against pneumococcal infection in Russia, 2015-2018

Из общего числа вакцинированных 55% пришлось на лиц, имеющих хронические заболевания, 30% составили лица, подлежащие призыву на военную службу, 11% – различные группы профессионального риска. На остальные группы риска пришлось менее 5% проведенных вакцинаций (иммунокомпрометированные – 1%, лица, находящиеся в особых условиях пребывания – 3%). Аналогичное распределение отмечается во всех федеральных округах.

Вакцинация лиц, имеющих хронические заболевания

Лица, имеющие факторы риска в виде одного либо нескольких хронических заболеваний, были основной группой среди вакцинированных взрослых. Всего за 4 года было привито 1,1 млн таких пациентов. Вакцинация данной категории проводилась в абсолютном большинстве регионов страны и отсутствовала лишь в трех: Республика Марий Эл, Чеченская Республика, Ульяновская область. В результате охват составил 5,1%. Он колебался от 2,9% в Приволжском федеральном округе до 5,8% в Центральном и Северо-Западном федеральных округах. При этом максимальных охватов удалось достичь в Магаданской области (39,1%) и Ненецком автономном округе (26,2%). Среди регионов с численностью населения 1 млн человек и более максимальные уровни охвата были в Пензенской области (11,4%), Калининградской области (10,3%), Пермском крае (9,5%). В целом медианное значение по охвату вакцинацией данной группы риска в РФ составило 1,9%.

Из общего числа (1,1 млн) вакцинированных данной группы риска 550,3 тыс. человек составили больные, страдающие хроническими бронхолегочными заболеваниями, 296,6 тыс. – сердечно-сосудистыми, 172,7 тыс. – эндокринными заболеваниями (сахарный диабет и ожирение). Привито 32,4 тыс. реконвалесцентов после острого среднего отита (ОСО), менингита, пневмонии, 25,6 тыс. больных,

имеющих иммунокомпрометирующие состояния и заболевания, 22,1 тыс. лиц с хроническими заболеваниями печени, 2,9 тыс. больных алкоголизмом. Структура вакцинированных, имеющих хронические заболевания, по федеральным округам была однотипной – преобладали пациенты с бронхолегочными заболеваниями.

Максимального уровня охвата удалось достичь среди взрослых, имеющих хронические бронхолегочные заболевания (15,1%). Среди больных с хроническими заболеваниями печени охват составил 4%, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями – 3,8%, пациентов с эндокринными заболеваниями – 2,8%. В остальных группах хронических больных охват был еще ниже (рис. 3).

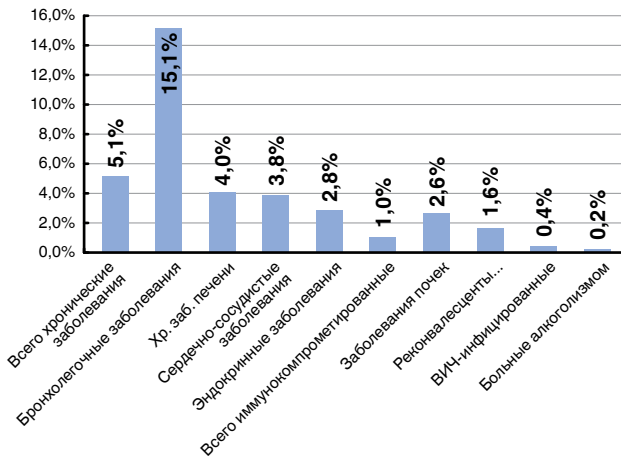


Рис. 3. Охват взрослых, имеющих различные хронические заболевания, вакцинацией против ПИ в РФ в 2015-2018 гг.

Fig. 3. Coverage of adults suffering from various chronic diseases with vaccination against pneumococcal infection in Russia, 2015-2018

Имеются существенные различия по категориям хронических больных, привитых в каждом из субъектов РФ. Так, вакцинация против ПИ больных бронхолегочными заболеваниями проводилась в большинстве регионов страны (74 из 85; регионы, в которых было вакцинировано менее 100 человек, в это число не включены). Максимального уровня охвата удалось достичь в Магаданской области (75,5%), г. Москве (59,4%), Ставропольском крае (50,4%). Удалось превысить 10%-ный порог в 44 регионах, медиана в них составила 12,7%.

Больных сердечно-сосудистыми заболеваниями вакцинировали в 62 субъектах РФ, однако в большинстве из них уровень охвата был незначительным (в 19 регионах менее 1%), медиана 1,6%. Максимальные охваты были достигнуты в Магаданской области (43,9%), Ненецком автономном округе (43,8%), Калининградской области (23,7%).

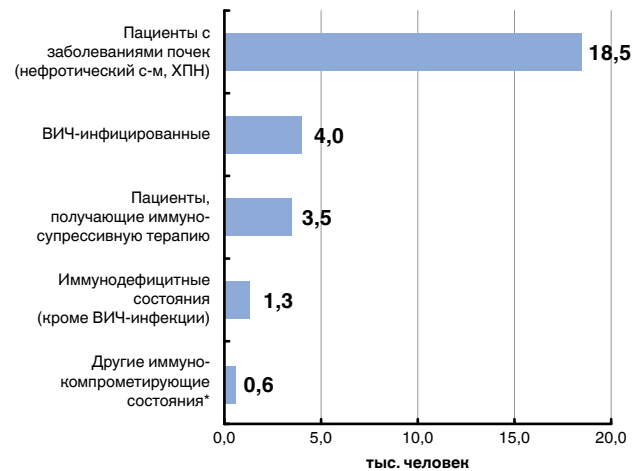
Аналогичная ситуация отмечается по вакцинации взрослых, страдающих сахарным диабетом и ожирением: она проводилась в 53 регионах страны, медиана составила 1,4%. В 16 из них охват соста-

вил менее 1%. Максимальных уровней (более 10%) удалось достичь в пяти регионах: г. Севастополе – 20,1%, Калининградской области – 16,4%, Магаданской области – 11,7%, Республике Саха (Якутия) – 11,1%, Республике Коми – 10,2%.

Вакцинация взрослых, страдающих иными хроническими заболеваниями, при которых рекомендована вакцинация против ПИ, проводилась в еще меньшем объеме. Так, пациентов с хроническими заболеваниями печени вакцинировали в 30 субъектах РФ (медиана 1,6%), реконвалесцентов ОСО, менингита, пневмонии – в 34 (медиана 1,0%), страдающих алкоголизмом – в 7.

Вакцинация против ПИ иммунокомпрометированных пациентов

Всего в России за 4 года было привито 25,5 тыс. человек, имеющих иммунокомпрометирующие состояния и заболевания, что составляет менее 1% от общего числа вакцинированных против ПИ (рис. 4). Из них 16,6 тыс. были из Центрального федерального округа. Таким образом, в остальных федеральных округах суммарно было привито менее 9 тыс. человек. Охват составил 1% и был максимальным в Южном федеральном округе – 2,1%, минимальным – в Приволжском ФО (0,1%).



* Лица с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации); с подтеканием спинномозговой жидкости; страдающие гемобластозами; с врожденной или приобретенной асплинией; с гемоглобинопатиями (в т.ч. с серповидно-клеточной анемией); лица после проведенной трансплантации или находящиеся в листе ожидания

Рис. 4. Численность лиц, получивших вакцинацию против ПИ в РФ в 2015-2018 гг., имеющих иммунокомпрометирующие состояния и заболевания (тыс. человек)

Fig. 4. The number of people with immunodeficiency vaccinated against pneumococcal infection in Russia, 2015-2018 (thousand people)

Вакцинация иммунокомпрометированных пациентов проводилась в 24 регионах страны (при этом в 19 из них было вакцинировано менее 100 человек). Максимальное количество вакцинированных было в г. Москве – 14,6 тыс. человек (охват 2,6%), Иркутской области – 3,6 тыс. (охват 6,1%), Московской

области – 1,5 тыс. (охват 6,2%). Из общего числа привитых данной категории риска 72,5% (18,5 тыс.) составили пациенты с хроническими заболеваниями почек (нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность), 15,8% (4 тыс.) – лица с ВИЧ-инфекцией, 13,7% (3,5 тыс.) – пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, и 5,3% (1,3 тыс.) – больные, имеющие иммунодефицитные состояния (исключая ВИЧ-инфекцию).

На долю пациентов, имеющих другие иммунокомпрометирующие состояния, пришлось 2,3% проведенных вакцинаций. Всего было привито 600 человек из числа лиц с кохлеарными имплантами (или подлежащих кохлеарной имплантации); с подтеканием спинномозговой жидкости; страдающих гемобластозами; с врожденной или приобретенной аспенией; с гемоглобинопатиями (в том числе с серповидно-клеточной анемией); после проведенной трансплантации или находящихся в листе ожидания.

Вакцинация против ПИ взрослых, имеющих факторы профессионального риска и находящихся в особых условиях пребывания

Всего за 4 года вакцинировано порядка 804,5 тыс. взрослых данных категорий риска. Большую часть из них (531,8 тыс.) составляли лица, подлежащие призыву на военную службу. Данная категория риска была второй по численности вакцинированных против ПИ в России.

Уровень охвата вакцинацией призывников ежегодно возрастал, и в 2018 г. составил 67,4%. При этом имеются сильные колебания данного показателя по федеральным округам. Так, в Сибирском, Северо-Западном, Уральском и Южном федеральных округах он был достаточно высоким (более 80%), в то время как в ряде федеральных округов оставался крайне низким (в особенности в Северо-Кавказском (18,8%) федеральном округе). Вакцинация призывников проводилась в большинстве субъектов РФ (75). В значительном количестве регионов уровень охвата был высоким – в 27 из них он превысил 95%, а в 16 удалось достичь 100%-ного охвата. Медиана среди регионов составила 84,1%.

Вакцинация иных категорий профессионального риска проводилась в незначительных объемах. Так, за 4 года было привито 90,1 тыс. медицинских работников, 55,1 тыс. работников образовательных организаций открытого типа, 32,3 тыс. лиц, работающих в сфере торговли, общественного транспорта, по 10 тыс. лиц, работающих в нефтегазовой и химической промышленности, а также работников вредных для органов дыхания производств, 4 тыс. сотрудников социальных учреждений закрытого типа.

В результате уровень охвата медицинских работников составил 4,9%, работников образовательных организаций открытого типа (школ, детских садов и др.) – 3,1%. Среди иных категорий профессионального риска охват был еще ниже (рис. 5).

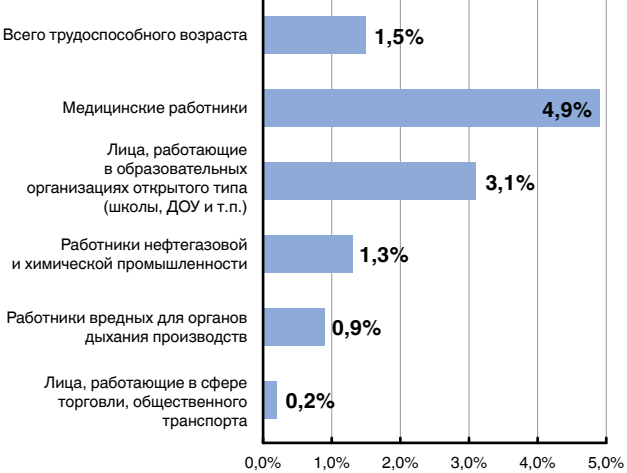


Рис. 5. Охват вакцинацией против ПИ (%) в группах профессионального риска в РФ (2015-2018 гг.)

Fig. 5. Coverage with pneumococcal infection vaccination (%) in occupational risk groups in Russia (2015-2018)

Из числа лиц, находящихся в особых условиях пребывания, было вакцинировано 29,8 тыс. лиц, находящихся в социальных учреждениях закрытого типа (охват 10%), 21,6 тыс. лиц, попавших в зоны стихийного бедствия (98%), 5,6 тыс. лиц, работающих вахтовым методом (менее 1%), рис. 6.

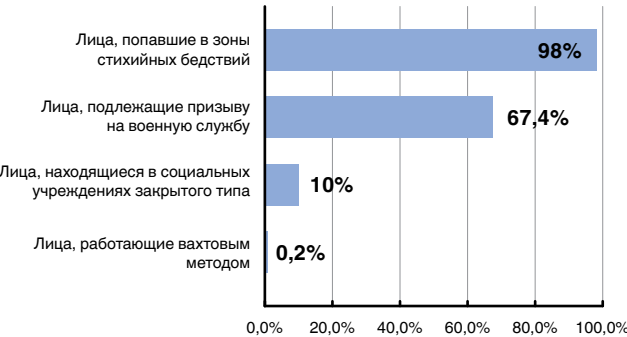


Рис. 6. Охват вакцинацией против ПИ (%) среди лиц, находящихся в особых условиях пребывания в РФ (2015-2018 гг.)

Fig. 6. Coverage with pneumococcal infection vaccination (%) among people staying in special conditions in Russia (2015-2018)

В качестве еще одной категории риска можно выделить взрослых старше трудоспособного возраста. За 4 года в России было вакцинировано 433 тыс. лиц старше 66 лет. Вакцинация проводилась в 69 регионах страны. В результате охват составил 1,4% и был максимальным в Северо-Западном федеральном округе (2,2%) и минимальным – в Уральском федеральном округе (0,7%). Максимальный уровень охвата был достигнут в Магаданской области (22,7%), Иркутской области (9,9%), Ямало-Ненецком автономном округе (9,6%). Следует заметить, что часть этой когорты составили лица, которые, вероятно, вакцинированы по

причине наличия хронических заболеваний либо иных показаний к пневмококковой вакцинации, а возраст более 66 лет рассматривался в качестве дополнительного фактора риска.

Применяемые схемы вакцинации

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по профилактике ПИ лицам в возрасте 18-64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких, сердца, печени, сахарным диабетом, ожирением, рекомендуется комбинированная схема вакцинации против ПИ: в начале вводится 1 доза ПКВ13, затем не ранее чем через 1 год – 1 доза ППВ23. Иммунокомпрометированным пациентам любого возраста первоначально рекомендуется однократная вакцинация ПКВ13, а затем (не ранее чем через 8 нед.) – ППВ23. Через 5 лет необходимо повторное введение ППВ23.

Согласно полученным нами данным, для вакцинации лиц с хроническими заболеваниями в 56,2% случаев использовали ПКВ13, в 39,7% – ППВ23, в 4% – применяли комбинированную схему (ПКВ13, затем ППВ23).

Вакцина ПКВ13 чаще использовалась для вакцинации лиц, страдающих алкоголизмом (68,5%), больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (58,7%), реконвалесцентов ОСО, менингита, пневмонии (61,3%). Вакцину ППВ23 предпочитали применять у лиц, имеющих иммунокомпрометирующие заболевания (61,4%), и лиц с хроническими заболеваниями печени (54,5%). Вакцинация по комбинированной схеме у них применялась одинаково часто – в 9,9%. В остальных случаях данная схема применялась редко (рис. 7).

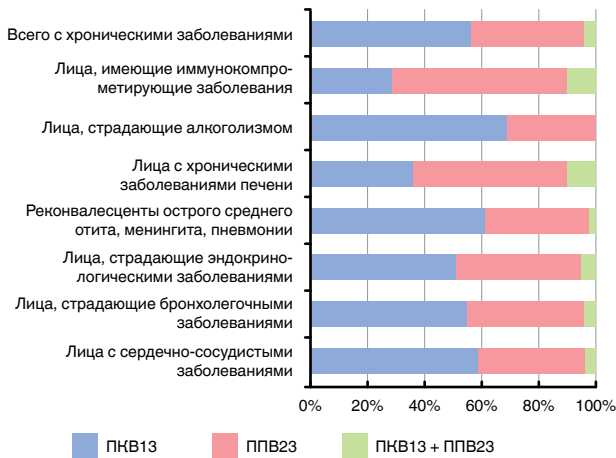


Рис. 7. Структура вакцинированных против ПИ лиц, имеющих хронические заболевания, по видам использованных вакцин

Fig. 7. The structure of people with chronic diseases vaccinated against pneumococcal infection by type of vaccine used

Вакцинация различных групп профессионального риска чаще проводилась с использованием ПКВ13: для медицинских работников – в 71,2% случаев, работников образовательных учреждений от-

крытого типа (школы, ДОУ) – в 77,7%, работников вредных для органов дыхания производств (шахтеры, пожарные, строители) – в 54%, лиц, работающих вахтовым методом – в 74,4%.

Среди регионов РФ структура применяемых схем вакцинации также существенно варьировала. В ряде субъектов все 4 года применялась только конъюгированная полисахаридная вакцина ПКВ13 (Костромская, Архангельская области, Алтайский край и др.) либо использовалась в абсолютном большинстве случаев (Псковская, Тульская области, Республика Бурятия и др.). В других регионах, напротив, практически полностью преобладало использование ППВ23 (г. Севастополь, Брянская область, Республика Татарстан и др.). Использование комбинированной схемы в большинстве регионов либо отсутствовало в принципе, либо применялось в весьма ограниченном объеме. Так, доля привитых по комбинированной схеме лишь немногим превышала 10% в Ставропольском крае (11,8%), Тверской области (11,5%), г. Москве (11,2%).

Заключение

В результате исследования установлено, что уровень охвата вакцинацией от ПИ среди взрослого населения РФ был низким. Основными группами взрослых, привитых против ПИ, были лица, подлежащие призыву на военную службу, и больные хроническими заболеваниями легких, то есть категории, перечисленные в календаре прививок по эпидемическим показаниям. Наличие иных хронических заболеваний и факторов профессионального риска становилось причиной для вакцинации существенно реже.

Различными были категории взрослых, получавших пневмококковую вакцинацию в субъектах РФ. В части из них прививали лишь группы риска, обозначенные в календаре по эпидемическим показаниям (Кемеровская область, Кировская область, Республика Марий Эл, Еврейская автономная область и пр.), в других – вакцинация проводилась гораздо шире. Категории пациентов, которым проводилась вакцинация в разных субъектах РФ, представлены в перечне.

Регионами-лидерами с максимальным охватом и наиболее широким перечнем категорий риска, привитых против ПИ, были: г. Москва, Калининградская область, Московская область, Краснодарский край, Тюменская область. В части субъектов абсолютное число привитых было незначительным, однако из-за небольшой численности групп риска удалось достигнуть высокого охвата – Ненецкий автономный округ (2,1 тыс. вакцинированных), Магаданская область (9,5 тыс. вакцинированных).

Следует отметить отсутствие единообразия применения схем вакцинации для различных категорий риска. Так, например, в части регионов вакцинация пациентов с хроническими заболеваниями прово-

Перечень. Категории риска взрослого населения, вакцинированных против ПИ в субъектах РФ. Вакцинация группы риска была учтена (+) при количестве вакцинированных более 100 человек

List. Adult risk group vaccinated against pneumococcal infection in the regions of Russia. Vaccination in a risk group was taken into account (+) with the number of the vaccinated exceeding 100 people

	Белгородская область	Брянская область	Владимирская область	Воронежская область	Ивановская область	Калужская область	Костромская область	Курская область	Липецкая область	Московская область	Орловская область	Рязанская область	Смоленская область	Тамбовская область	Тверская область	Тульская область	Ярославская область	г. Москва	Республика Карелия	Республика Коми	Архангельская область	Ненецкий автономный округ	Вологодская область	Калининградская область	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	Псковская область	г. Санкт-Петербург	Республика Адыгея (Адыгея)	Республика Калмыкия	Республика Крым	Краснодарский край	Астраханская область	Волгоградская область	Ростовская область	г. Севастополь	Республика Дагестан	Республика Ингушетия	Кабардино-Балкарская Республика	Карачаево-Черкесская Республика	Республика Северная Осетия-Алания	Чеченская Республика	Ставропольский край		
Всего хр.заб	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
ССЗ	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Хр. бронхо/л. заб	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Эндокр. заб	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Реконв. ОСО, мен-та	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Хр.заб. печени	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Б-е алкоголизмом	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Иммун.-ые	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Мед. Р-ки	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Призывники	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Р-ки школ, ДОУ	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Р-ки нефтегаз. пр-ти	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Р-ки вредных для о/д	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Прож-е в закр. уч-х	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Сотр-ки закр. уч-й	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Зоны стих. бед-й	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
																			н/д	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+												

Перечень. Продолжение

List. Continue

	Республика Башкортостан	Республика Марий Эл	Республика Мордовия	Республика Татарстан (Татарстан)	Удмуртская Республика	Чувашская Республика – Чувашия	Пермский край	Кировская область	Нижегородская область	Оренбургская область	Пензенская область	Самарская область	Саратовская область	Ульяновская область	Курганская область	Свердловская область	Тюменская область	Ханты-Мансийский автономный округ	Ямало-Ненецкий автономный округ	Челябинская область	Республика Алтай	Республика Бурятия	Республика Тыва	Республика Хакасия	Алтайский край	Забайкальский край	Красноярский край	Иркутская область	Кемеровская область	Новосибирская область	Омская область	Томская область	Республика Саха (Якутия)	Камчатский край	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Магаданская область	Сахалинская область	Еврейская автономная область	Чукотский автономный округ		
Всего хр.заб	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ССЗ	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хр. бронхо/л. заб	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Эндокр. заб	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Реконв. ОСО, мен-та	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Хр.заб. печени	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Б-е алкоголизмом	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Иммун.-ые	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мед. Р-ки	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Призывники	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Р-ки школ, ДОУ	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Р-ки нефтегаз. пр-ти	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Р-ки вредных для о/д	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Прож-е в закр. уч-х	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сотр-ки закр. уч-й	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Зоны стих. бед-й	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; хр. бронхо/л. заб. – хронические бронхолегочные заболевания; реконв. острого среднего отита, мен-та – реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии; иммун.-ые – иммунокомпрометированные пациенты; р-ки вредных для о/д – работники вредных для органов дыхания производств; прож-е в закр. уч-х – лица, проживающие в учреждениях с постоянным пребыванием; зоны стих. бед-й – лица, попавшие в зоны стихийных бедствий

дилась исключительно с помощью ПКВ13, в других – ППВ23, в большинстве же использовались обе вакцины в различных пропорциях. Комбинированная схема, рекомендованная для большинства категорий больных хроническими заболеваниями (а в особенности иммунокомпрометированным пациентам), использовалась крайне редко.

Возможно, подобная пестрая картина использования вакцин связана с вопросами их доступности и с финансовыми соображениями – данные препараты закупаются за счет средств бюджета субъектов Российской Федерации. Вместе с тем анализ

эффективности затрат методом моделирования с горизонтом 15 лет с учетом социальной перспективы показал, что вакцинация против ПИ пациентов различных категорий риска с использованием соответствующих схем является экономически высокоэффективным вмешательством с позиций системы здравоохранения [7].

В рамках концепции вакцинации на протяжении всей жизни видится целесообразным дальнейшая работа по разработке и внедрению национального календаря профилактических прививок взрослого населения [1, 2].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 4-13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>.
2. Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Алыева М. Х., Цапкова Н. Н., Коршунов В. А., Костенко Н. А., Драпкина О. М. Проект национального календаря профилактических прививок взрослого населения в России // *Профилактическая медицина*. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 28-34. <https://doi.org/10.17116/profmed20182105128>.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная) [электронный ресурс], режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=превенар&m=tn>, ссылка активна на 17.03.2020.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23 (Вакцина пневмококковая, поливалентная) [электронный ресурс], режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%u043f%u043d%u0435%u0432%u043c%u043e%u0432%u0430%u043a%u0441%u0441&m=tn>, ссылка активна на 17.03.2020.
5. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. ISSN 0022-9040 // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58 (S6). DOI: 10.18087/cardio. 2475.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
7. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В., Намазова-Баранова Л. С., Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Дроздова Л. Ю., Игнатова Г. Л., Королева И. С., Коршунов В. А., Костинов М. П. Эффективность затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска в рамках федеральных и региональных программ // *Журнал инфектологии*. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 6-18. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-6-18>.
8. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н., Белевский А. С., Биличенко Т. Н., Демко И. В., Драпкина О. М., Жестков А. В., Зайцев А. А., Игнатова Г. Л., Ковалишова О. В., Коршунов В. А., Костинов М. П., Мишланов В. Ю., Сидоренко С. В., Трущенко Н. В., Шубин И. В. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // *Пульмонология*. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19-34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
9. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200, Issue 7. – P. e45-e67. [электронный ресурс], режим доступа: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1581ST> ссылка активна на 17.03.2020.
10. Pneumococcal ACIP Vaccine Recommendations. [электронный ресурс], режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html> ссылка активна на 17.03.2020.
11. Shea K. M., Edelsberg J., Weycker D., Farkouh R. A., Strutton D. R., Pelton S. I. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions // *Open Forum Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 1, № 1. ofu024. DOI: 10.1093/ofid/ofu024.
1. Briko N.I., Feldblyum I.V. The modern concept of vaccination development in Russia. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 2019, vol. 18, no. 5, pp. 4-13 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>.
2. Briko N.I., Feldblyum I.V., Alyeva M.Kh., Tsapkova N.N., Korshunov V.A., Kostenko N.A., Drapkina O.M. The draft national calendar for vaccination of adults in Russia. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2018, vol. 21, no. 5, pp. 28-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20182105128>.
3. Use instructions for the medicinal product of Prevenar® 13 for medical purposes (13-valent pneumococcal polysaccharide conjugated adsorbed vaccine). Epub. (In Russ.) Available: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=превенар&m=tn>, Accessed 17.03.2020.
4. Use instructions for the medicinal product of Pnevmonaks® 23 for medical purposes (polyvalent pneumococcal vaccine). Epub. (In Russ.) Available: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%u043f%u043d%u0435%u0432%u043c%u043e%u0432%u0430%u043a%u0441%u0441&m=tn>, Accessed 17.03.2020.
5. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. ISSN 0022-9040. *Kardiologia*, 2018, vol. 58 (S6). (In Russ.) doi: 10.18087/cardio. 2475.
6. Edict no. 125n by the Russian Ministry of Health as of 21.03.2014 On Approval the National Vaccination Calendar and Vaccination Calendar Based on Epidemic Indications. (In Russ.)
7. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Drapkina O.M., Avdeev S.N., Drozdova L.Yu., Ignatova G.L., Koroleva I.S., Korshunov V.A., Kostinov M.P. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal infection of adults at risk within the federal and regional programs. *Journal Infektologii*, 2019, vol. 11, no. 4, pp. 6-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-6-18>.
8. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Bilichenko T.N., Demko I.V., Drapkina O.M., Zhestkov A.V., Zaytsev A.A., Ignatova G.L., Kovalishina O.V., Korshunov V.A., Kostinov M.P., Mishlanov V.Yu., Sidorenko S.V., Trushenko N.V., Shubin I.V., Feldblyum I.V. Federal clinical guidelines for the vaccination against pneumococcal infection in adults. *Pulmonologiya*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 19-34. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
9. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, issue 7, pp. e45-e67. Epub. Available: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1581ST> Accessed 17.03.2020.
10. Pneumococcal ACIP Vaccine Recommendations. Available: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html> Accessed 17.03.2020.
11. Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D., Farkouh R.A., Strutton D.R., Pelton S. I. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect. Dis.*, 2014, vol. 1, no. 1, ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 609-14-00.

Брико Николай Иванович

доктор медицинских наук, профессор, академик
РАН, директор Института общественного здоровья
им. Ф. Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии
и доказательной медицины.
E-mail: briko_n_i@staff.sechenov.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Коршунов Владимир Андреевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
эпидемиологии и доказательной медицины Института
общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана.
E-mail: korshunov_v_a@staff.sechenov.ru
<http://orcid.org/0000-0002-2562-9695>

Воробьева Анастасия Дмитриевна

студентка Института общественного здоровья
им. Ф. Ф. Эрисмана.
E-mail: a.vorobyova.97@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-1494-7970>

Васильева Ирина Анатольевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, стр. 2.
E-mail: nmrc@nmrc.ru
<http://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
2, Bd. 2, Pirogovskaya St., Moscow, 119991.
Phone: +7 (495) 609-14-00.

Nikolay I. Briko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
RAS Academician, Director
of F.F. Erisman Public Health Institute, Head of Epidemiology
and Evidence-Based Medicine Department.
Email: briko_n_i@staff.sechenov.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Vladimir A. Korshunov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Epidemiology and Evidence-Based Medicine Department
of F.F. Erisman Public Health Institute.
Email: korshunov_v_a@staff.sechenov.ru
<http://orcid.org/0000-0002-2562-9695>

Anastasia D. Vorobieva

Student of F.F. Erisman
Public Health Institute.
Email: a.vorobyova.97@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-1494-7970>

Irina A. Vasilyeva

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Email: nmrc@nmrc.ru
<http://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Поступила 21.01.2020

Submitted as of 21.01.2020



Вирусологическая и иммунологическая эффективность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, изучить эффективность и безопасность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии (АРТ), их влияние на уровень РНК ВИЧ, количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8.

Материалы и методы. В исследование включено 80 пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, из них 67 – без клинических проявлений ВИЧ-инфекции, 13 – с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями. Оценивалась вирусологическая и иммунологическая эффективность трех схем АРТ: рилпивирин + эмтрицитабин + тенофовир (RPV + FTC + TDF); долутеграви́р, эмтрицитабин, тенофовир (DTG, FTC, TDF); ралтеграви́р, этравирин, ламивудин (RAL, ETR, 3TC) в течение первых 6 мес. лечения.

Результаты. К концу 6-го мес. АРТ скорость снижения вирусной нагрузки относительно начального показателя повышалась в ряду RPV + FTC + TDF < RAL, ETR, 3TC < DTG, FTC, TDF. Количество CD4 Т-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8 повышались при всех трех схемах АРТ, количество CD8 Т-лимфоцитов изменялось в зависимости от схемы лечения, наличия или отсутствия клинических проявлений. Оценка эффективности АРТ должна проводиться с учетом клинической картины ВИЧ-инфекции. Для оценки эффективности лечения необходимо контролировать вирусную нагрузку и три иммунологических показателя: количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, схемы АРТ, вирусная нагрузка, CD4, CD8 Т-лимфоциты, CD4/CD8

Для цитирования: Веселова Е. И., Кочарян К. А., Ловачева О. В., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Вирусологическая и иммунологическая эффективность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 24-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-24-31>

Virological and immunological efficacy of metabolically favorable antiretroviral therapy regimens in HIV patients who had no previous treatment

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

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

ABSTRACT

The objective: to study efficacy and safety of metabolically favorable antiretroviral therapy regimens (ART), their effect on HIV RNA levels, levels of CD4, CD8 T lymphocytes, and the ratio of CD4/CD8 in HIV patients who had no previous treatment.

Subjects and methods. The study included 80 patients with HIV infection who no received ART previously, 67 of them – without clinical manifestations of HIV infection, 13 – with HIV associated diseases. The virological and immunological efficacy of three ART regimens was evaluated: rilpivirine + emtricitabine + tenofovir (RPV + FTC + TDF); dolutegravir, emtricitabine, tenofovir (DTG, FTC, TDF); raltegravir, etravirine, lamivudine (RAL, ETR, 3TC) during the first 6 months of treatment.

Results. By the end of the 6th month of ART, the rate of decrease of viral load compared to the initial level increased in the series RPV + FTS + TDF < RAL, ETR, 3TC < DTG, FTC, TDF. The number of CD4 T-lymphocytes and the ratio of CD4/CD8 increased in all three ART regimens; the number of CD8 T-lymphocytes varied depending on the treatment regimen, the presence or absence of clinical manifestations. The assessment of ART efficacy should be based on the clinical signs of HIV infection. To assess treatment efficacy, it is necessary to control the viral load and three immunological parameters: the number of CD4, CD8 T-lymphocytes, and the ratio of CD4/CD8.

Key words: HIV infection, ART regimens, viral load, CD4, CD8 T-lymphocytes, CD4/CD8

For citations: Veselova E.I., Kocharyan K.A., Lovacheva O.V., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Virological and immunological efficacy of metabolically favorable antiretroviral therapy regimens in HIV patients who had no previous treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 24-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-24-31>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Elena I. Veselova
Email: drveselovae@mail.ru

В Российской Федерации (РФ) около 900 тыс. человек живут с ВИЧ-инфекцией. Число новых случаев ВИЧ-инфекции в нашей стране в 2018 г. составило порядка 85 тыс. В соответствии с клиническими рекомендациями [2] лечение ВИЧ-инфекции начинают после установления диагноза вне зависимости от иммунологических показателей

пациента. Терапия ВИЧ-инфекции предполагает пожизненный прием препаратов, а своевременно начатое лечение пациента позволяет не только предотвратить развитие иммунодефицита и ВИЧ-ассоциированных заболеваний, но является средством профилактики распространения заболевания: при снижении уровня РНК ВИЧ (вирусной нагруз-

ки – ВН) в крови менее 50 копий/мл риск заражения минимален [3].

Вирус иммунодефицита человека – РНК-содержащий вирус, обладает высокой изменчивостью с риском развития лекарственной устойчивости. В связи с этим важно принимать антиретровирусные препараты пожизненно и строго придерживаясь временного режима. В перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в РФ входят метаболически благоприятные антиретровирусные препараты, не повышающие риски развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, обладающие высокой эффективностью и хорошей переносимостью [5]. При этом особенности применения схем из метаболически благоприятных препаратов изучены недостаточно.

Цель исследования: у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, изучить эффективность и безопасность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии (АРТ), их влияние на уровень РНК ВИЧ, количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8.

Материалы и методы

В исследование включено 80 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших этиотропную терапию. Эффект АРТ у них изучался первые 6 мес. лечения. В зависимости от клинической картины заболевания, выраженности иммунодефицита, уровня ВН в крови на момент включения в исследование пациентам назначались разные стартовые схемы АРТ. При отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровне ВН менее 100 000 копий/мл, количестве CD4 Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл была назначена схема рилпиви-

рин + эмтрицитабин + тенофовир (RPV + FTC + TDF комбинированный препарат); при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровне ВН более 5 000 копий/мл независимо от количества CD4 Т-лимфоцитов – схема долутеграви, эмтрицитабин, тенофовир (DTG, FTC, TDF); при наличии клинических проявлений ВИЧ-инфекции независимо от уровня РНК ВИЧ и количества CD4 Т-лимфоцитов – схема ралтегравир, этравирин, ламивудин (RAL, ETR, ЗТС).

Описание когорты представлено в табл. 1.

Препараты для лечения ВИЧ-инфекции, входящие в схемы, относились к трем классам: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – FTC, TDF, ЗТС, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – RPV, ETR, ингибиторы интегразы – DTG, RAL. Искользованные препараты относятся к метаболически благоприятным [4, 6, 9, 15].

Все препараты для лечения ВИЧ-инфекции в фазе клинических исследований изучаются в качестве монотерапии. Скорость снижения ВН оценивается как число log10, на которое падает ВН за определенный промежуток времени (7-14 дней). Результаты таких испытаний показывают, что скорость снижения ВН у каждого препарата индивидуальна. Скорость снижения ВН у препаратов, которые получали пациенты в нашей когорте, приведена в перечне.

Схемы RAL, ETR, ЗТС и DTG, FTC, TDF имели суммарную величину подавления репликации ВИЧ более 5 log10, а схема RPV + FTC + TDF – менее 5 log10.

Схему RPV + FTC + TDF получали 33 пациента: 5 женщин, 28 мужчин, средний возраст 32,8 ± 5,8 года (от 24 до 49 лет), у 3 пациентов был хронический гепатит В, у 2 – хронический гепа-

Таблица 1. Характеристика когорты

Table 1. Description of the cohort

Параметры	RPV + FTC + TDF (n = 33)	DTG, FTC, TDF (n = 34)	RAL, ETR, ЗТС (n = 13)
Средний возраст	32,8 ± 5,8 года	35,6 ± 10,6 года	33,8 ± 7,2 года
Мужчины, абс.	28	29	7
Женщины, абс.	5	5	6
Наличие ХГС, абс.*	2	4	2
Наличие ХГВ, абс.**	3	0	0
Наличие АТ к <i>Treponema pallidum</i> , абс.***	2	7	2

Примечание: * ХГС – число пациентов с хроническим гепатитом С, ** ХГВ – число пациентов с хроническим гепатитом В, *** АТ к *Treponema pallidum* – число пациентов с анамнестическими антителами к *Treponema pallidum*, пройденным курсом лечения сифилиса, без клинических проявлений заболевания на момент старта АРТ

Перечень. Величина подавления репликации ВИЧ при монотерапии препаратом в log10 [7, 8, 11-14, 16]

List. The suppression of HIV replication during monotherapy with the drug in log10 [7, 8, 11-14, 16]

Величина снижения уровня ВН (log10)						
ЗТС	TDF	FTC	RPV	ETR	DTG	RAL
1,19	1,5	1,7	1,2	1,99	2,46	2,2

тит С. Схему DTG, FTC, TDF получали 34 пациента: 5 женщин, 29 мужчин, средний возраст $35,6 \pm 10,6$ года (от 21 до 71 года), у 4 пациентов был хронический гепатит С. Схему RAL, ETR, 3ТС получали 13 пациентов: 6 женщин, 7 мужчин, средний возраст $33,8 \pm 7,2$ года (от 23 до 42 лет), у 2 пациентов был хронический гепатит С. У пациентов, получавших схему RAL, ETR, 3ТС, было одно вторичное заболевание в 7 случаях (5 – опоясывающий герпес, 1 – генерализованный туберкулез, 1 – саркома Капоши), два вторичных заболевания – в 3 случаях (1 – генерализованная МАК-инфекция, рак шейки матки; 1 – манифестная ЦМВ-инфекция, генерализованный туберкулез; 1 – пневмоцистная пневмония, кандидоз ротовой полости), три вторичных заболевания – в 3 случаях (1 – манифестная ЦМВ, опоясывающий герпес, стафилококковая инфекция; 1 – манифестная ЦМВ, опоясывающий герпес, кандидоз пищевода; 1 – генерализованный туберкулез, манифестная ЦМВ, кандидоз ротовой полости).

Уровень ВН и иммунологические показатели (количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8) определялись на старте лечения, в дальнейшем ежемесячно.

Для определения количества CD4, CD8 Т-лимфоцитов использовался метод проточной цитофлуориметрии, уровня ВН – ультрачувствительный метод ПЦР в реальном времени (детекция единичных копий РНК ВИЧ).

Статистический анализ данных проведен в программах MSExcel, SPSS Statistic, для анализа использовались непараметрические критерии, сравнение средних для парных и непарных выборок, дисперсионный анализ с повторными измерениями.

Результаты исследования

1. Вирусологическая эффективность

Вирусологическая эффективность АРТ оценивалась по снижению в крови уровня РНК ВИЧ.

На старте лечения у пациентов на схеме RPV + FTC + TDF средний уровень ВН составил 18 716 копий/мл (от 448 до 72 700 копий/мл), у пациентов на схеме DTG, FTC, TDF – 426 932 копии/мл (от 5 470 до 10 000 000 копий/мл), у пациентов на схеме RAL, ETR, 3ТС – 727 203 копии/мл (от 4 000 до 4 600 000 копий/мл) (табл. 2).

Уровень ВН значительно снижался во всех подгруппах после начала АРТ, динамику показателя

Таблица 2. Динамика уровня вирусной нагрузки по срокам лечения у пациентов при разных схемах АРТ

Table 2. Changes of viral load by treatment periods in patients receiving different ART regimens

Параметры	Средняя ВН, копий/мл (% от средней ВН до начала АРТ)				
	до начала АРТ	3 мес.	6 мес.	p_{0-3}	p_{3-6}
АРТ по схеме RPV + FTC + TDF ($< 5 \log 10$)					
ВН	18 716 (100%)	34 (0,18%)	11 (0,06%)	0,000	0,016
АРТ по схеме DTG, FTC, TDF ($> 5 \log 10$)					
ВН	426 932 (100%)	42 (0,01%)	8 (0,002%)	0,000	0,006
АРТ по схеме RAL, ETR, 3ТС ($> 5 \log 10$)					
ВН	727 203 (100%)	272 (0,04%)	59 (0,008%)	0,001	0,158

анализировали при помощи непараметрических критериев, оценивая изменения как статистически значимые при $p < 0,05$.

Динамика уровня ВН у пациентов при разных схемах лечения в течение 6 мес. АРТ представлена в табл. 2, 3 и на рис. 1.

Сравнение средних значений на старте лечения показало, что уровень ВН различался у пациентов при разных схемах терапии ($p < 0,001$, критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок), самый низкий средний уровень ВН на старте лечения отмечался у пациентов при схеме RPV + FTC + TDF. При этом средний уровень ВН на старте лечения у пациентов при схемах DTG, FTC, TDF и RAL, ETR, 3ТС был сопоставим ($p = 0,285$, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок).

Скорость снижения ВН и уровень ее снижения к 6-му мес. АРТ относительно начального показателя повышалась в ряду $RPV + FTC + TDF < RAL, ETR, 3ТС < DTG, FTC, TDF$.

Таблица 3. Скорость снижения вирусной нагрузки (в % от первоначального уровня) на фоне разных схем АРТ

Table 3. The rate of viral load reduction (in % of the initial level) during treatment with different ART regimens

Схема АРТ	% снижения ВН	
	3 мес. АРТ	6 мес. АРТ
RPV + FTC + TDF	99,82	99,940
DTG, FTC, TDF	99,99	99,998
RAL, ETR, 3ТС	99,96	99,992

У пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции, получающих лечение по двум схемам АРТ: RPV + FTC + TDF и DTG, FTC, TDF, отмечалось снижение ВН в течение 6 мес. наблюдения, при этом к концу 3-го и 6-го мес. терапии при обеих схемах уровень ВН был менее 50 копий/мл и статистически значимо не отличался ($p = 0,759$ и

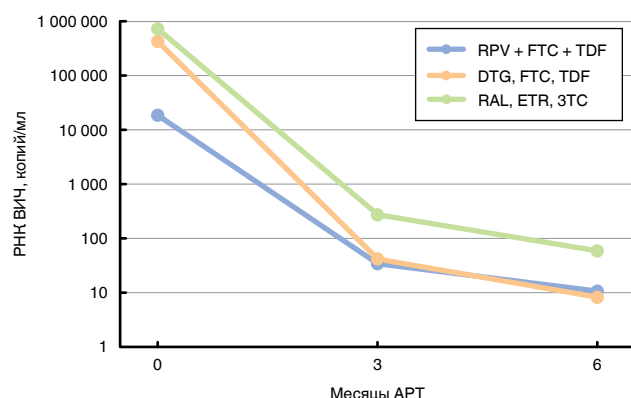


Рис. 1. Динамика вирусной нагрузки в течение 6 мес. АРТ у пациентов при разных схемах АРТ

Fig. 1. Changes in viral load during 6 months of ART in the patients with different ART regimens

0,966 соответственно, Т-критерий для независимых выборок).

У пациентов, имеющих клинические проявления ВИЧ-инфекции и получающих схему RAL, ETR, 3ТС, к концу 3-го и 6-го мес. терапии средний уровень ВН был выше 50 копий/мл, значимо отличаясь от среднего уровня ВН у пациентов, получавших DTG, FTC, TDF ($p = 0,045$ и $0,003$ соответственно, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок).

Значительное снижение уровня ВН отмечалось во всех случаях лечения ВИЧ-инфекции эффективными метаболически благоприятными схемами АРТ. Скорость снижения ВН зависела как от величины подавления репликации ВИЧ, определяемой свойствами препаратов, так и отсутствия/наличия клинических проявлений заболевания.

У пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции схема DTG, FTC, TDF имела большую скорость снижения ВН, однако к 3-му и 6-му мес. лечения уровень ВН был сопоставим у пациентов при схемах RPV + FTC + TDF и DTG, FTC, TDF. Таким образом, при выборе схемы терапии с учетом уровня ВН до лечения у пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции можно добиться схожей эффективности даже при использовании схем АРТ с разной суммарной величиной подавления репликации ВИЧ. Полученные результаты показали, что прием комбинированного препарата RPV + FTC + TDF возможен на старте лечения.

Анализ эффективности схем АРТ с суммарной величиной подавления репликации ВИЧ более $5 \log_{10}$, применяемых у пациентов разных категорий (с отсутствием или наличием клинических проявлений ВИЧ-инфекции), показал, что у пациентов с наличием клинических проявлений ВИЧ-инфекции через 6 мес. терапии чаще отмечается остаточная вирусемия (табл. 2, 3). Средний уровень ВН у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции после 6 мес. лечения был более 50 копий/мл. Вероятно, это связано с давностью заболевания,

меньшим иммунным контролем ВИЧ-инфекции, большим размером «резервуара» ВИЧ: совокупности клеток-мишеней в организме человека, несущих ДНК ВИЧ [1]. В связи с этим у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции в качестве терапии выбора должна применяться схема АРТ с высокой суммарной величиной подавления репликации ВИЧ.

2. Иммунологическая эффективность

Для оценки иммунологической эффективности изучали не только традиционный показатель – количество CD4 Т-лимфоцитов, снижение которого увеличивает риск развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний (инфекционных, онкологических), но и количество CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8, величина которых значимо влияет на прогноз течения заболевания, вероятность рецидивов и риск развития ВИЧ-неассоциированной патологии, прежде всего сердечно-сосудистой и почечной [10, 17]. Эффективная АРТ предполагает рост CD4 Т-лимфоцитов, снижение CD8 Т-лимфоцитов и увеличение соотношения CD4/CD8.

Изменение средних значений иммунологических показателей на фоне 6 мес. АРТ представлено в табл. 4 и 5, динамику показателей анализировали используя Т-критерий для парных выборок, оценивая изменения показателей как статистически значимые при $p < 0,05$.

До начала лечения снижение количества CD4 Т-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 было наиболее выражено у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции.

У пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции схемы RPV + FTC + TDF или DTG, FTC, TDF давали прирост среднего количества CD4 Т-лимфоцитов в течение всего срока наблюдения, более значительно при схеме DTG, FTC, TDF (+ 54%) по сравнению с 24% при схеме RPV + FTC + TDF (к концу 6-го мес. АРТ). У пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции схема RAL, ETR, 3ТС давала увеличение среднего количества CD4 Т-лимфоцитов более чем в два раза (+117%) уже через 3 мес. лечения с незначительным снижением к концу 6-го мес.

Дисперсионный анализ повторных измерений количества CD4 Т-лимфоцитов показал, что характер изменений количества CD4 Т-лимфоцитов у пациентов при разных схемах терапии статистически значимо не отличался. F-критерий составил 0,987 ($p = 0,378$). На всех схемах АРТ количество CD4 Т-лимфоцитов возрастало. У пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции увеличение количества CD4 Т-лимфоцитов через 3 мес. терапии связано с восстановлением лимфоцитарного ростка, в том числе CD3 Т-лимфоцитов. Вирусологически эффективная АРТ является условием быстрого восстановления уровня CD4 Т-лимфоцитов.

Отмечалась разнонаправленная динамика количества CD8 Т-лимфоцитов у пациентов при разных

Таблица 4. Динамика средних значений иммунологических показателей за 6 мес. применения исследуемых схем АРТ
Table 4. Changes in average values of immunological parameters during 6 months of therapy with studied ART regimens

Параметры	До лечения	3 мес.	6 мес.	Δ 0-3	t-test	p	Δ 3-6	t-test	p
АРТ по схеме RPV + FTC + TDF ($< 5 \log_{10}$)									
CD4, кл/мкл	670	813	832	+143	-3,623	0,001	+19	-0,339	0,737
CD8, кл/мкл	1 308	1 338	1 201	+30	-0,579	0,567	-137	1,878	0,070
CD4/CD8	0,55	0,66	0,75	+0,11	-5,110	0,000	+0,09	-3,478	0,002
АРТ по схеме DTG, FTC, TDF ($> 5 \log_{10}$)									
CD4, кл/мкл	534	716	821	+182	-4,872	0,000	+105	-1,974	0,057
CD8, кл/мкл	1 337	1 227	1 230	-110	0,921	0,364	+3	-0,034	0,973
CD4/CD8	0,48	0,68	0,78	+0,2	-5,568	0,000	+0,1	-3,312	0,002
АРТ по схеме RAL, ETR, 3TC ($> 5 \log_{10}$)									
CD4, кл/мкл	248	537	510	+289	-3,294	0,006	-27	0,670	0,515
CD8, кл/мкл	702	1 338	1 113	+636	-3,224	0,007	-225	1,736	0,108
CD4/CD8	0,3	0,4	0,47	+0,1	-2,768	0,017	+0,07	-1,866	0,087

Таблица 5. Динамика средних значений иммунологических показателей за 6 мес. применения исследуемых схем АРТ (в % относительно уровня до лечения, принятого за 100%)

Table 5. Changes in average values of immunological parameters during 6 months of therapy with studied ART regimens (in % from the value before treatment which is taken as 100%)

Показатели	До лечения	3 мес.	6 мес.
АРТ по схеме RPV + FTC + TDF ($< 5 \log_{10}$)			
CD4, %	100	121	124
CD8, %	100	102	92
CD4/CD8, %	100	120	136
АРТ по схеме DTG, FTC, TDF ($> 5 \log_{10}$)			
CD4, %	100	134	154
CD8, %	100	92	92
CD4/CD8, %	100	142	163
АРТ по схеме RAL, ETR, 3TC ($> 5 \log_{10}$)			
CD4, %	100	217	206
CD8, %	100	191	159
CD4/CD8, %	100	133	157

схемах терапии. У пациентов при схеме RPV + FTC + TDF среднее количество CD8 Т-лимфоцитов незначимо повышалось к концу 3 мес. АРТ ($p = 0,567$), к концу 6 мес. АРТ – отмечалось значительное, но статистически не значимое снижение ($p = 0,070$). У пациентов при схеме DTG, FTC, TDF среднее количество CD8 Т-лимфоцитов значительно снизилось через 3 мес. АРТ ($p = 0,364$), затем оставалось практически без изменений к концу 6 мес. лечения ($p = 0,973$). У пациентов при схеме RAL, ETR, 3TC и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции отмечалось более низкое среднее количество CD8 Т-лимфоцитов до лечения, значительный рост этого показателя произошел через 3 мес. АРТ ($p = 0,007$), через 6 мес. АРТ зафиксировано незначимое снижение ($p = 0,108$).

Дисперсионный анализ повторных измерений CD8 Т-лимфоцитов у пациентов показал, что характер изменений при разных схемах терапии статистически значимо отличался. F-критерий составил 4,107 ($p = 0,020$). Значительный прирост количества CD8 Т-лимфоцитов у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции может быть связан с тремя факторами: 1) восстановлением (после продуктивной вирусной инфекции) лимфоцитарного роста кроветворения, в том числе CD3 Т-лимфоцитов, 2) избыточной активацией иммунной системы на фоне большого размера «резервуара» ВИЧ, 3) активностью вторичных инфекционных/онкологических заболеваний, способных приводить к росту этого показателя. Тенденция же к снижению количества CD8 Т-лимфоцитов к концу 6 мес. АРТ у этих пациентов обусловлена как влиянием АРТ, так и стиханием вторичных заболеваний на фоне их активной терапии.

Соотношение CD4/CD8, так же как и количество CD4 Т-лимфоцитов, повышалось вне зависимости от применяемой схемы АРТ и клинических проявлений ВИЧ-инфекции. Рост от начального показателя к концу 3 и 6 мес. АРТ составил (табл. 5): при схеме RPV + FTC + TDF составил + 20% ($p < 0,001$) и + 36% ($p = 0,002$), при схеме DTG, FTC, TDF + 42% ($p < 0,001$) и + 63% ($p = 0,002$), при схеме RAL, ETR, 3TC + 33% ($p = 0,017$) и + 57% ($p = 0,087$) соответственно. Максимальное увеличение соотношения CD4/CD8 отмечалось при лечении схемой DTG, FTC, TDF – на 0,3 (+ 63% от показателя до лечения) за 6 мес. терапии, что коррелировало с максимальной вирусологической эффективностью данной схемы лечения у больных данной категории.

Дисперсионный анализ повторных измерений соотношения CD4/CD8 показал, что характер изменений у пациентов при разных схемах терапии статистически значимо не отличался. F-критерий составил 1,555 ($p = 0,218$). При всех схемах АРТ отмечался прирост этого показателя.

Рост количества CD4 Т-лимфоцитов на фоне проводимого лечения отражает нивелирование иммунодефицита и снижение рисков развития вторичных заболеваний.

Снижение количества CD8 Т-лимфоцитов и повышение соотношения CD4/CD8 свидетельствуют о достаточном иммунологическом контроле за инфекцией у пациентов, получающих лечение. Контроль всех трех показателей важен для подбора стартовой схемы терапии и полноты оценки иммунологической эффективности проводимого лечения и прогноза течения заболевания. В этом состоит новая парадигма лечения ВИЧ-инфекции.

Анализ иммунологических показателей по отдельности дополняется их совокупной оценкой. Одновременное изменение количества CD4 Т-лимфоцитов, CD8 Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8 в процентах относительно стартового уровня при разных схемах АРТ представлены на рис. 2.

Максимальная иммунологическая эффективность терапии заключается в наибольшем повышении уровня CD4 Т-лимфоцитов, снижении уровня CD8 Т-лимфоцитов, выраженном снижении соотношения CD4/CD8. На основании анализа совокупных изменений трех показателей лучшая иммунологическая эффективность у пациентов без клинических проявлений отмечалась при схеме лечения DTG, FTC, TDF.

Заключение

У пациентов с высоким стартовым уровнем ВН и/или клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции должны быть использованы схемы АРТ с максимальной суммарной величиной подавления репликации ВИЧ. Использование препарата эмтрицитабин в схемах лечения позволяет достичь необходимой суммарной величины подавления. При стартовой ВН до 100 000 копий/мл в качестве выбора может быть использована терапия комбинированным препаратом, включающим RPV + FTC + TDF. Оценка эффективности проводимой АРТ должна проводиться с учетом наличия/отсутствия клинических проявлений ВИЧ-инфекции. Для оценки эффективности лечения необходимо контролировать ВН и три иммунологических показателя: количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8. Наилучшего восстановления иммунологических показателей удастся достичь при наиболее высокой скорости снижения ВН.

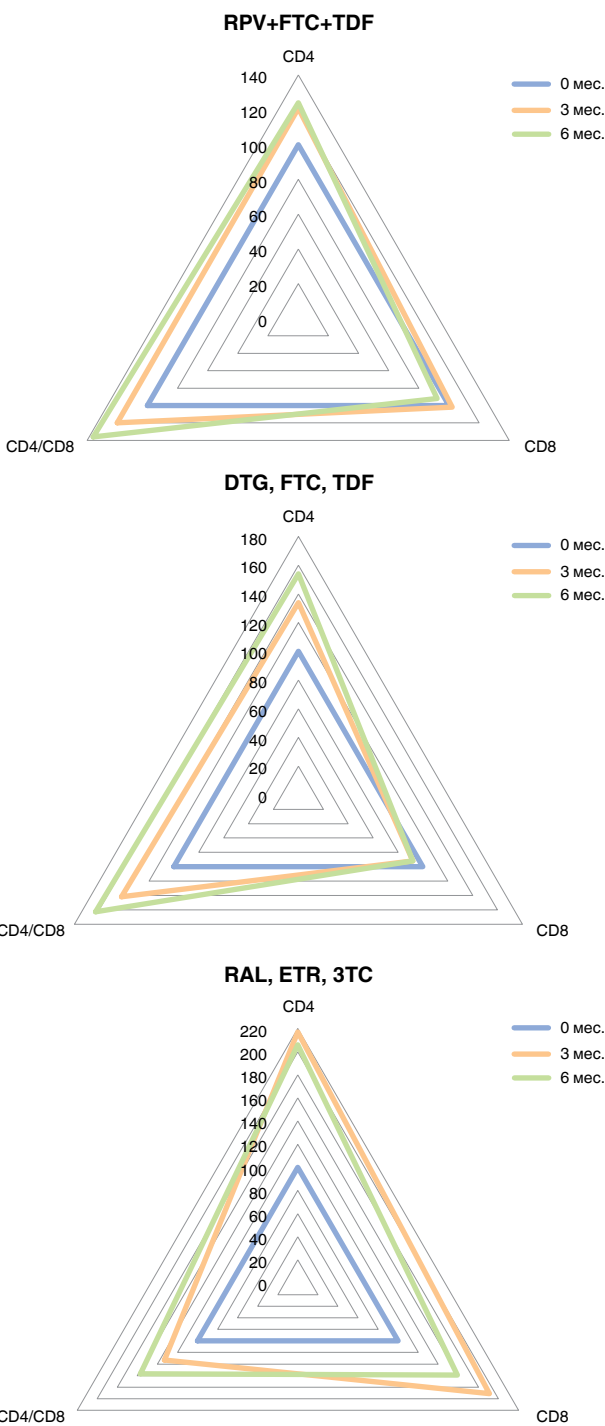


Рис. 2. Динамика при разных схемах АРТ трех иммунологических показателей через 3 и 6 мес. лечения

Fig. 2. Changes in three immunological parameters after 3 and 6 months of treatment with different ART regimens

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 50-57.
2. Воронин Е. Е., Афонина Л. Ю., Розенберг В. Я., Латышева И. Б., Каминский Г. Д., Буланьков Ю. И., Мельникова Т. Н., Радзиховская М. В., Фомин Ю. А. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». – 2017, 64 с.
3. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции. – ВОЗ, 2015, 78 с.
4. Casado J. L., Monsalvo M., Rojo A. M., Fontecha M., Rodriguez-Sagrado M. A. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 6. – P. 561-570.
5. Cunha J., Maselli L. M. F., Bassi Stern A. C., Spada C., Bydlowski S. P. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs // *World J. Virol.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 56-77.
6. Gianotti N., Poli A., Nozza S., Spagnuolo V., Tambussi G., Bossolasco S., Cinque P., Maillard M., Cernuschi M., Galli L., Lazzarin A., Castagna A. Efficacy and safety in clinical practice of a rilpivirine, tenofovir and emtricitabine single-tablet regimen in virologically suppressed HIV-positive patients on stable antiretroviral therapy // *J. Int. AIDS Soc.* – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 20037. doi: 10.7448/IAS.18.1.20037.
7. Goebel F., Yakovlev A., Pozniak A. L., Vinogradova E., Boogaerts G., Hoetelmans R., de Béthune M. P., Peeters M., Woodfall B. Short-term antiviral activity of TMC278 – a novel NNRTI – in treatment-naïve HIV-1-infected subjects // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20, № 13. – P. 1721-1726.
8. Gruzdev B., Rakhmanova A., Doubovskaya E., Yakovlev A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17, № 17. – P. 2487-2494. doi: 10.1097/00002030-200311210-00011.
9. Gupta S. K., Slaven J. E., Kamendulis L. M., Liu Z. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70, № 10. – P. 2889-2893.
10. Han W. M., Apornpong T., Kerr S. J., Hiransuthikul A., Gatechompol S., Do T., Ruxrungtham K., Avihingsanon A. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV // *AIDS Res. Ther.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 13. doi: 10.1186/s12981-018-0200-4.
11. Johnson M. A., Moore K. H., Yuen G. J., Bye A., Pakes G. E. Clinical pharmacokinetics of lamivudine // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 41-66.
12. Louie M., Hogan C., Hurley A., Simon V. et al. Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronically HIV-1-infected individuals // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 1151-1156. doi: 10.1097/00002030-200305230-00006.
13. Markowitz M., Morales-Ramirez J. O., Nguyen B. Y., Kovacs C. M., Steigbigel R. T., Cooper D. A., Liporace R., Schwartz R., Isaacs R., Gilde L. R., Wenning L., Zhao J., Tepler H. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 43, № 5. – P. 509-515.
14. Min S., Sloan L., DeJesus E., Hawkins T. et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25, № 14. – P. 1737-1745.
15. Mondì A., Cozzi-Lepri A., Tavelli A., Rusconi S., Vichi F., Ceccherini-Silberstein F., Calcagno A., De Luca A., Maggiolo F., Marchetti G., Antinori A., d'Arminio Monforte A. Ico Foundation Study Group. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Ico cohort // *J. Int. AIDS Soc.* – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. e25227. doi: 10.1002/jia2.25227.
16. Rousseau F. S., Wakeford C., Mommeja-Marin H., Sanne I. et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188, № 11. – P. 1652-1658. doi: 10.1086/379667.
17. Trickey A., May M. T., Schommers P., Tate J., Ingle S. M., Guest J. L., Gill M. J., Zangerle R., Saag M., Reiss P., Monforte A. D., Johnson M., Lima V. D., Sterling T. R., Cavassini M., Wittkop L., Costagliola D., Sterne J. A. C. CD4:CD8 ratio and CD8 count as prognostic markers for mortality in human immunodeficiency virus-infected patients on antiretroviral therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 959-966.
1. Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. HIV reservoir in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 50-57. (In Russ.)
2. Voronin E.E., Afonina L.Yu., Rozenberg V.Ya., Latysheva I.B., Kaminskiy G.D., Bulankov Yu.I., Melnikova T.N., Radzikhovskaya M.V., Fomin Yu.A. *VICH-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii*. [HIV infection in adults: clinical guidelines]. 2017, 64 p.
3. *Rukovodstvo o vremeni naznacheniya antiretrovirusnoy terapii i po dokontaktnoy profilaktike VICH-infektsii*. [Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV]. WHO, 2015, 78 p.
4. Casado J.L., Monsalvo M., Rojo A.M., Fontecha M., Rodriguez-Sagrado M.A. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 6, pp. 561-570.
5. Cunha J., Maselli L.M.F., Bassi Stern A.C., Spada C., Bydlowski S.P. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J. Virol.*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 56-77.
6. Gianotti N., Poli A., Nozza S., Spagnuolo V., Tambussi G., Bossolasco S., Cinque P., Maillard M., Cernuschi M., Galli L., Lazzarin A., Castagna A. Efficacy and safety in clinical practice of a rilpivirine, tenofovir and emtricitabine single-tablet regimen in virologically suppressed HIV-positive patients on stable antiretroviral therapy. *J. Int. AIDS Soc.*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 20037. doi: 10.7448/IAS.18.1.20037.
7. Goebel F., Yakovlev A., Pozniak A.L., Vinogradova E., Boogaerts G., Hoetelmans R., de Béthune M.P., Peeters M., Woodfall B. Short-term antiviral activity of TMC278 – a novel NNRTI – in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *AIDS*, 2006, vol. 20, no. 13, pp. 1721-1726.
8. Gruzdev B., Rakhmanova A., Doubovskaya E., Yakovlev A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects. *AIDS*, 2003, vol. 17, no. 17, pp. 2487-2494. doi: 10.1097/00002030-200311210-00011.
9. Gupta S.K., Slaven J.E., Kamendulis L.M., Liu Z. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2015, vol. 70, no. 10, pp. 2889-2893.
10. Han W.M., Apornpong T., Kerr S.J., Hiransuthikul A., Gatechompol S., Do T., Ruxrungtham K., Avihingsanon A. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res. Ther.*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 13. doi: 10.1186/s12981-018-0200-4.
11. Johnson M.A., Moore K.H., Yuen G.J., Bye A., Pakes G.E. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin. Pharmacokinet.*, 1999, vol. 36, no. 1, pp. 41-66.
12. Louie M., Hogan C., Hurley A., Simon V. et al. Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronically HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 2003, vol. 17, no. 8, pp. 1151-1156. doi: 10.1097/00002030-200305230-00006.
13. Markowitz M., Morales-Ramirez J.O., Nguyen B.Y., Kovacs C.M., Steigbigel R.T., Cooper D.A., Liporace R., Schwartz R., Isaacs R., Gilde L.R., Wenning L., Zhao J., Tepler H. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2006, vol. 43, no. 5, pp. 509-515.
14. Min S., Sloan L., DeJesus E., Hawkins T. et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS*, 2011, vol. 25, no. 14, pp. 1737-1745.
15. Mondì A., Cozzi-Lepri A., Tavelli A., Rusconi S., Vichi F., Ceccherini-Silberstein F., Calcagno A., De Luca A., Maggiolo F., Marchetti G., Antinori A., d'Arminio Monforte A. Ico Foundation Study Group. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Ico cohort. *J. Int. AIDS Soc.*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. e25227. doi: 10.1002/jia2.25227.
16. Rousseau F.S., Wakeford C., Mommeja-Marin H., Sanne I. et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 188, no. 11, pp. 1652-1658. doi: 10.1086/379667.
17. Trickey A., May M.T., Schommers P., Tate J., Ingle S.M., Guest J.L., Gill M.J., Zangerle R., Saag M., Reiss P., Monforte A.D., Johnson M., Lima V.D., Sterling T.R., Cavassini M., Wittkop L., Costagliola D., Sterne J.A.C. CD4:CD8 ratio and CD8 count as prognostic markers for mortality in human immunodeficiency virus-infected patients on antiretroviral therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 6, pp. 959-966.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.

Веселова Елена Игоревна

научный сотрудник отдела инфекционной патологии.
E-mail: drveselovae@mail.ru

Кочарян Карина Арамовна

кандидат медицинских наук, врач-инфекционист.
E-mail: kocharyanka@nmrc.ru

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Каминский Григорий Дмитриевич

доктор медицинских наук,
руководитель отдела инфекционной патологии.
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, первый заместитель директора.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: nmrc@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 688-41-85.

Elena I. Veselova

Researcher of Infectious Pathology Department.
Email: drveselovae@mail.ru

Karina A. Kocharyan

Candidate of Medical Sciences, Infectious Disease Physician.
Email: kocharyanka@nmrc.ru

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head Researcher.
Email: olga.lovacheva@yandex.ru

Grigoriy D. Kaminskiy

Doctor of Medical Sciences,
Head of Infectious Pathology Department.
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: nmrc@nmrc.ru

Поступила 11.08.2019

Submitted as of 11.08.2019



Структура популяции генетического семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis* на территории Западной Сибири

А. А. ВЯЗОВАЯ¹, О. А. ПАСЕЧНИК², А. А. ГЕРАСИМОВА¹, И. В. МОКРОУСОВ¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, РФ

²Омский государственный медицинский университет, г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить структуру штаммов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области, Западной Сибири.

Материалы и методы: изучено 325 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Омской области. Определяли принадлежность штаммов к генотипу Beijing, кластерам B0/W148 и 94-32. Проведен анализ локуса NTF и региона RD181. Древние штаммы Beijing были сполитипированы и MIRU-VNTR-типированы по 12 локусам, и полученные профили сравнивали с международной базой данных SITVIT_WEB.

Результаты. Среди 204 (62,7%) штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing 176 (86,3%) штаммов были современной сублинии кластеров 94-32 (60,7%) и B0/W148 (25,0%). Внутри кластера 94-32 обнаружено 13 (10,5%) штаммов группы CAO. Штаммы древней сублинии Beijing RD181[+] и RD181[-] выявлены в 3,4% (7/204) и 10,3% (21/204) случаев соответственно. Все штаммы Beijing RD181[+] имели сполитипофиль SIT269. Большинство штаммов древней сублинии были представлены MIRU-типами – MIT135 и MIT642.

Заключение. В Омской области Западной Сибири в популяции *M. tuberculosis* генотипа Beijing преобладают штаммы современной сублинии, распространенность древних штаммов данного генотипа (13,7%). Штаммы современной сублинии кластеров B0/W148, 94-32 CAO и штаммы древней сублинии Beijing характеризуются высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, генотип Beijing, МЛУ, кластер B0/W148, кластер 94-32, древняя сублиния, MIRU-тип, Западная Сибирь

Для цитирования: Вязовая А. А., Пасечник О. А., Герасимова А. А., Мокроусов И. В. Структура популяции генетического семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis* на территории Западной Сибири // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 32-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36>

The population structure of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Siberia

А. А. VYAZOVAYA¹, О. А. PASECHNIK², А. А. GERASIMOVA¹, I. V. MOKROUSOV¹

¹Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the structure of Beijing genotype family of *Mycobacterium tuberculosis* in Omsk Region, Western Siberia.

Subjects and methods: 325 strains of *M. tuberculosis* were studied, all of them were isolated from tuberculosis patients in Omsk Region. Strains were tested to identify if they belonged to Beijing genotype, B0/W148 and 94-32. Locus NTF and region RD181 were assessed. Ancient Beijing strains were analyzed by spoligotyping and MIRU-VNTR-typed at 12 loci, and the obtained profiles were compared with the international database of SITVIT_WEB.

Results. Among 204 (62.7%) strains of *M. tuberculosis* from Beijing family, 176 (86.3%) of strains belonged to the modern sublineage of 94-32 (60.7%) and B0/W148 (25.0%) clusters. Inside 94-32 cluster, it was found that 13 (10.5%) strains belonged to CAO group. Strains of the ancient Beijing sublineages of RD181[+] and RD181[-] were detected in 3.4% (7/204) and 10.3% (21/204) cases, respectively. All of Beijing RD181[+] strains had SIT269 spoligoprofile. The majority of strains of the ancient sublineage were represented by the MIRU types – MIT135 and MIT642.

Conclusion. In Omsk Region of Western Siberia, strains of the modern sublineage prevail in the population of *M. tuberculosis* of Beijing family, the prevalence of ancient strains of this family is (13.7%). The high level of multiple drug resistance is typical of strains of the modern sublineage of B0/W148, 94-32 CAO clusters and strains of the ancient Beijing sublineage.

Key words: *M. tuberculosis*, genotype Beijing, MDR, B0/W148 cluster, 94-32 cluster, ancient sublineage, MIRU-type, Western Siberia

For citations: Vyazovaya A.A., Pasechnik O.A., Gerasimova A.A., Mokrousov I.V. The population structure of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Siberia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 32-36. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36>

Для корреспонденции:

Вязовая Анна Александровна
E-mail: annavyazovaya@gmail.com

Correspondence:

Anna A. Vyazovaya
Email: annavyazovaya@gmail.com

Одной из причин роста распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя на территории РФ является распространение штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства Beijing, отличающихся сильной ассоциацией с лекарственной устойчивостью [1, 16]. Омская область расположена

на юге Западной Сибири, где в структуре популяции *M. tuberculosis* около половины составляют штаммы генотипа Beijing [2, 8]. На юге Омская область граничит с северной частью Республики Казахстан, где доля штаммов генотипа Beijing превышает 85% [11].

Генетическое семейство Beijing является наиболее охарактеризованным и представляет основной

компонент восточно-азиатской филогенетической линии *M. tuberculosis* [3]. Этот генотип был первоначально идентифицирован с использованием методов полиморфизма длины фрагмента рестрикции IS6110 (RFLP) и спейсерного олигонуклеотидного типирования – сполитипирования (spoligotyping) у штаммов, выделенных в 1992-1994 гг. в Пекинском регионе северного Китая, что и определило название этого генотипа – Beijing [14]. Применение макроэволюционных маркеров позволило разделить штаммы Beijing на две крупные филогенетические сублинии современных и древних штаммов [7]. К значимым представителям современной сублинии относятся генетические кластеры Beijing B0/W148 и Beijing 94-32, а внутри последнего – субкластер Beijing CAO (Central Asian Outbreak), циркулирующие в различных соотношениях на территории постсоветского пространства [10]. В то же время для древних (или предковых) штаммов характерна интактная структура локуса NTF, в то время как современные штаммы содержат 1 или 2 инсерции IS6110 в этом локусе [7]. Дополнительно в рамках древней сублинии Beijing выделяют ранний древний тип (RD181[+]) и поздний древний тип (RD181[-]) [15].

Результаты молекулярно-эпидемиологических исследований свидетельствуют о широком распространении в мире штаммов современной сублинии и значительно реже древних сублиний Beijing [5, 15]. Исключением являются Япония и Корея, где штаммы древней сублинии Beijing составляют до 80% популяции [5, 9, 15]. Несмотря на то что российская популяция штаммов генотипа Beijing хорошо изучена, данные о штаммах древних сублиний Beijing явно недостаточны.

Цель исследования: молекулярно-генетическая характеристика штаммов различных сублиний генотипа Beijing, выделенных от больных туберкулезом в Западной Сибири.

Материалы и методы

Изучено 325 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в 2015-2017 гг. от эпидемиологически не связанных впервые выявленных больных туберкулезом легких, проживающих в г. Омске и Омской области. Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности изолятов к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили стандартным непрямым методом абсолютных концентраций и/или с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT 960. При наличии устойчивости к одному из ПТП штаммы *M. tuberculosis* считали монорезистентными, двум препаратам – полирезистентными, одновременно устойчивые к рифампицину и изониазиду – с МЛУ. Образцы ДНК выделяли из чистых культур *M. tuberculosis* согласно стандартному протоколу [13]. Принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к генотипу Beijing определяли методом полимеразной цепной реакции,

выявляя специфическую вставку элемента IS6110 в локусе генома *dnaA-dnaN*. Штаммы кластера Beijing B0/W148 выявляли на основе детекции специфической инсерции IS6110 в межгенном участке *Rv2664-Rv2665*. Кластер Beijing 94-32 определяли на основе маркерной мутации *sigE* 98CTG>CTA. Внутри кластера 94-32 выявляли группу CAO на основе определения инсерции IS6110 в межгенном участке *Rv1359-Rv1360* [10]. Дифференциацию генотипа Beijing на современную, древнюю и раннюю древнюю сублинии осуществляли путем определения делеции RD181 и вставки IS6110 в локусе NTF [15].

Дополнительно для штаммов древней сублинии Beijing проведены сполитипирование и MIRU-VNTR-типирование по стандартным 12 локусам [6, 12]. Число повторов в каждом локусе MIRU определяло числовой профиль штамма. Принадлежность штамма к определенному сполитипу, генетическому семейству (линии) и MIRU-типу устанавливали согласно международной базе данных SITVIT_WEB (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/). Степень родства между MIRU-профилями (кластерный анализ) штаммов оценивали с использованием алгоритма UPGMA и графически отображали с помощью дендрограммы. Для расчета аллельного разнообразия каждого локуса использовали индекс Хантера – Гастона (HGI) [4]. Статистическую обработку данных проводили с использованием ресурса http://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php, вычисляя значение *p* при доверительном интервале 95%.

Результаты исследования

Установлена принадлежность 204 (62,7%) из 325 штаммов *M. tuberculosis* к генетическому семейству Beijing. При этом 136 (66,7%) из 204 штаммов Beijing обладали лекарственной устойчивостью: моно- и полирезистентность (преимущественно к изониазиду и/или стрептомицину) составляла 15,2% и МЛУ – 51,5% (табл.).

Среди 204 штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing выявлено 28 (13,7%) и 176 (86,3%) штаммов древней и современной сублиний соответственно. С помощью мультиплексной ПЦР к кластерам B0/W148 и 94-32 были отнесены 51 (28,9%) и 124 (70,5%) из 176 штаммов современной сублинии Beijing. Доли МЛУ-штаммов Beijing кластеров B0/W148 и 94-32 существенно различались и составили 88,2% (45 из 51) и 25,8% (32 из 124) соответственно (OR 21,5 [8,4; 55,3], *p* < 0,0001) (табл.).

В структуре кластера 94-32 определена принадлежность 13 (10,5%) лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* к группе CAO, из них 7 (53,8%) штаммов были с МЛУ, что было значимо выше, чем доля МЛУ среди остальных штаммов кластера 94-32 (22,5%, 25 из 111; OR 4,0 [1,2; 13,0], *p* = 0,02) (табл.).

Таблица. Характеристика сублиний генотипа Beijing *M. tuberculosis*

Table. Description of sublineage of Beijing family of *M. tuberculosis*

Сублинии Beijing	Отношение к ПТП, (абс/%)			Всего
	Лекарственная чувствительность	Лекарственная устойчивость, в том числе		
		моно/полirezистентные	МЛУ	
Современная	68* (38,6)	31 (17,6)	77 (43,8)	176*
B0/W148	0	6 (11,8)	45 (88,2)	51
94-32 (все)	67 (54,0)	25 (20,2)	32 (25,8)	124
94-32 CAO	0	6 (46,2)	7 (53,8)	13
Древняя	0	0	28 (100)	28
Ранняя RD181[+]	0	0	7 (100)	7
Поздняя RD181[-]	0	0	21 (100)	21
Все	68 (33,3)	31 (15,2)	105 (51,5)	204

Примечание: *один штамм современной сублинии, не относился к кластерам B0/W148 и 94-32

Делеция RD181 (RD181[-]) выявлена у 21 из 28 штаммов древней сублинии Beijing *M. tuberculosis*. У 7 штаммов область RD181 была интактная (RD181[+]), т. е. они относились к ранней древней ветви Beijing. В отличие от современной сублинии, все штаммы древней сублинии Beijing обладали МЛУ (OR 73,2 [4,4; 1217,7], $p = 0,0028$) (табл.).

Сполиготибирование 28 штаммов древней сублинии Beijing выявило два сполитгопрофиля – SIT1 и SIT269 – согласно SITVIT_WEB. К сполитготипу SIT1 был отнесен 21 штамм поздней древней субли-

нии Beijing, а к SIT269 – 7 штаммов ранней древней ветви Beijing (рис.).

Изучение аллельного полиморфизма 28 штаммов древних Beijing по 12 локусам MIRU-VNTR (HGI 0,53) выявило их принадлежность к пяти MIRU-типам (MIT, согласно международной базе данных SITVIT_WEB) с различной степенью родства, что отражено на дендрограмме (рис.). На рисунке видно, что 3 (10,7%) штамма имели индивидуальные профили MIRU, которые соответствовали MIT101, MIT703 и ORPHAN. Подавляющее боль-

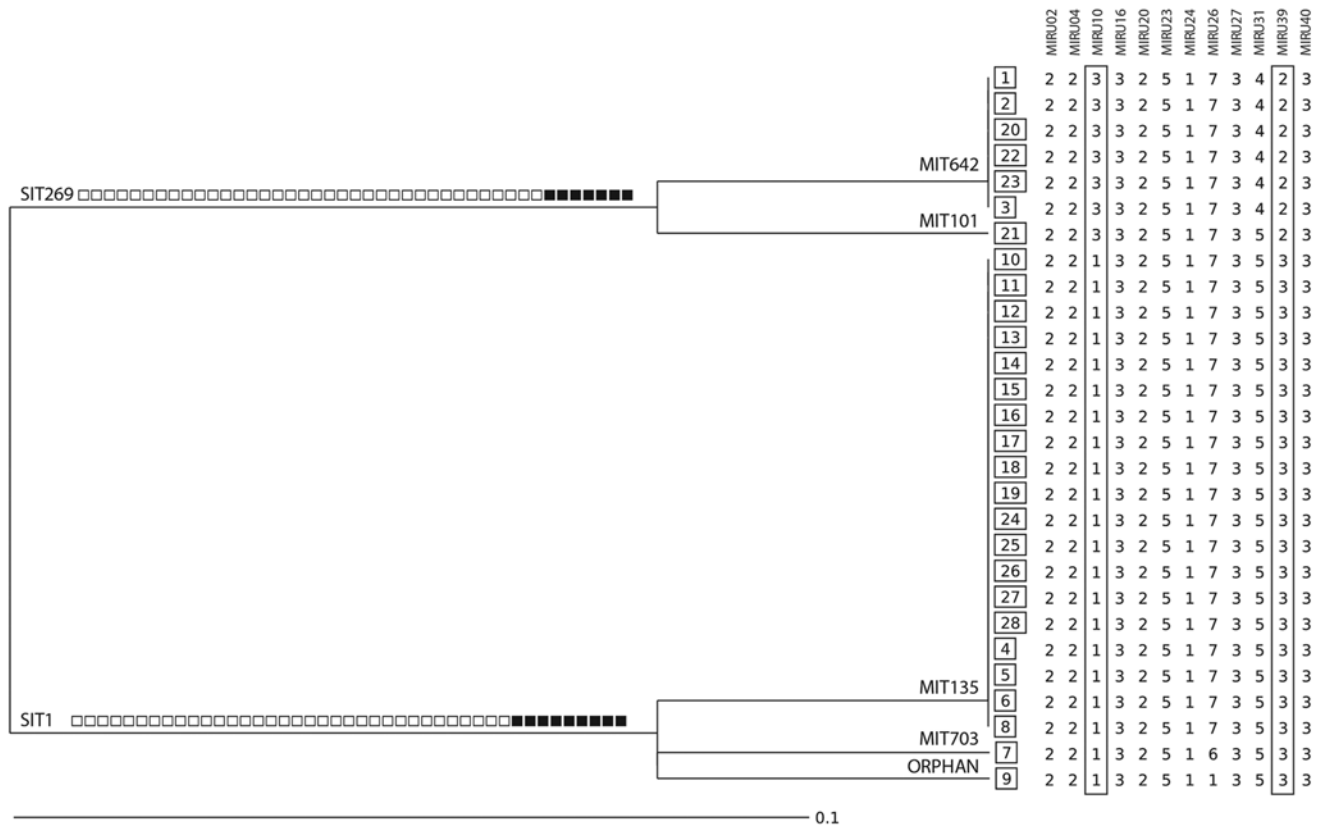


Рис. Дендрограмма MIRU-VNTR-профилей 28 штаммов древней сублинии генотипа Beijing *M. tuberculosis*

Fig. The tree diagram of MIRU-VNTR profiles of 28 strains of ancient sublineage of Beijing family of *M. tuberculosis*

шинство – 25 (89,3%) из 28 штаммов – вошли в состав двух кластеров: MIT135 и MIT642. Следует отметить, что кластер MIT135 включал 19 (90,5%) из 21 штамма поздней древней сублинии, а кластер MIT642 – почти все (6 из 7) штаммы ранней древней сублинии. Среди штаммов генетического семейства Beijing *M. tuberculosis*, ранее выделенных на территории г. Новосибирска и в Алтайском крае, подобных MIRU-профилей не выявлено [2].

Анализ аллельного полиморфизма каждого MIRU-локуса в пределах изученных сублиний Beijing *M. tuberculosis* показал, что четыре локуса (MIRU 10, 26, 31 и 39) обладают низкой вариабельностью (HGI 0,05), остальные восемь MIRU-локусов мономорфны.

Характерной особенностью штаммов древней сублинии Beijing RD181[-] было наличие в локусах MIRU10 и MIRU39 одного и трех повторов соответ-

ственно, в то время как у штаммов древних сублиний Beijing RD181[+] в данных локусах выявлено по три и два повтора соответственно (рис.).

Заключение

В Омской области Западной Сибири популяция *M. tuberculosis* генотипа Beijing представлена преимущественно штаммами современной сублинии (86,3%), в частности кластерами 94-32 (60,7%) и B0/W148 (25,0%). Выявленные штаммы древней сублинии Beijing (13,7%) гетерогенны по локусу RD181, споллигопрофилю, MIRU-профилю и все обладают МЛУ. Штаммы современной сублинии кластера 94-32 группы CAO характеризуются высоким уровнем МЛУ (53,8%). Штаммы кластера B0/W148 значимо ассоциированы с МЛУ ($p < 0,0001$).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Умпелева Т. В., Вязовая А. А., Еремеева Н. И., Кравченко М. А., Нарвская О. В., Скорняков С. Н. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 60-65.
2. Cherednichenko A. G., Dymova M. A., Solodilova O. A., Petrenko T. I., Prozorov A. I., Filipenko M. L. Detection and characteristics of rifampicin-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2016. – Vol. 160, № 5. – P. 659-663. doi: 10.1007/s10517-016-3243-3.
3. Gagneux S., De Riemer K., Van T., Kato-Maeda M., de Jong B. C., Narayanan S., Nicol M., Niemann S., Kremer K., Gutierrez M. C., Hilty M., Hopewell P. C., Small P. M. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103, № 8. – P. 2869-2873.
4. Hunter P. R., Gaston M. A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26. – P. 2465-2466.
5. Iwamoto T., Yoshida S., Suzuki K., Wada T. Population structure analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family indicates an association between certain sublineages and multidrug resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – Vol. 52. – P. 3805-3809.
6. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., Van Agterveld M., Van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., Van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35. – P. 907-914.
7. Mokrousov I., Ly H. M., Otten T., Lan N. N., Vyshnevskiy B., Hoffner S., Narvskaya O. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: clues from human phylogeography // Genome Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 1357-1364.
8. Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S., Tatarintseva M., Blokh A., Stasenko V., Mokrousov I. Major genotype families and epidemic clones of *Mycobacterium tuberculosis* in Omsk region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis – HIV coinfection // Tuberculosis (Edinb.). – 2018. – Vol. 108. – P. 163-168. doi: 10.1016/j.tube.2017.12.003/
9. Shamputa I. C., Lee J., Allix-Béguec C., Cho E. J., Lee J. I., Rajan V., Lee E. G., Min J. H., Carroll M. W., Goldfeder L. C., Kim J. H., Kang H. S., Hwang S., Eum S. Y., Park S. K., Lee H., Supply P., Cho S. N., Via L. E., Barry C. E. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a tertiary care tuberculosis hospital in South Korea // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 387-394.
10. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., Guliaev A., Bespyatykh J., Proshina E., Pasechnik O., Mokrousov I. Simple assay to detect Central Asia Outbreak clade of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype // J. Clin. Microbiol. – 2019. – May 1. pii: JCM.00215-19. doi: 10.1128/JCM.00215-19.

REFERENCES

1. Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Eremeeva N.I., Kravchenko M.A., Narvskaya O.V., Skorniyakov S.N. Specific genetic features of *Mycobacterium tuberculosis* in Ural Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 8, pp. 60-65. (In Russ.)
2. Cherednichenko A.G., Dymova M.A., Solodilova O.A., Petrenko T.I., Prozorov A.I., Filipenko M.L. Detection and characteristics of rifampicin-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2016, vol. 160, no. 5, pp. 659-663. doi: 10.1007/s10517-016-3243-3.
3. Gagneux S., De Riemer K., Van T., Kato-Maeda M., de Jong B.C., Narayanan S., Nicol M., Niemann S., Kremer K., Gutierrez M.C., Hilty M., Hopewell P.C., Small P.M. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 8, pp. 2869-2873.
4. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *J. Clin. Microbiol.*, 1988, vol. 26, pp. 2465-2466.
5. Iwamoto T., Yoshida S., Suzuki K., Wada T. Population structure analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family indicates an association between certain sublineages and multidrug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, pp. 3805-3809.
6. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., Van Agterveld M., Van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., Van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, pp. 907-914.
7. Mokrousov I., Ly H.M., Otten T., Lan N.N., Vyshnevskiy B., Hoffner S., Narvskaya O. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: clues from human phylogeography. *Genome Res.*, 2005, vol. 15, pp. 1357-1364.
8. Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S., Tatarintseva M., Blokh A., Stasenko V., Mokrousov I. Major genotype families and epidemic clones of *Mycobacterium tuberculosis* in Omsk region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis – HIV coinfection. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 108, pp. 163-168. doi: 10.1016/j.tube.2017.12.003/
9. Shamputa I.C., Lee J., Allix-Béguec C., Cho E.J., Lee J.I., Rajan V., Lee E.G., Min J.H., Carroll M.W., Goldfeder L.C., Kim J.H., Kang H.S., Hwang S., Eum S.Y., Park S.K., Lee H., Supply P., Cho S.N., Via L.E., Barry C.E. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a tertiary care tuberculosis hospital in South Korea. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, pp. 387-394.
10. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., Guliaev A., Bespyatykh J., Proshina E., Pasechnik O., Mokrousov I. Simple assay to detect Central Asia Outbreak clade of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *J. Clin. Microbiol.*, 2019, May 1. pii: JCM.00215-19. doi: 10.1128/JCM.00215-19.

11. Skiba Y., Mokrousov I., Ismagulova G., Maltseva E., Yurkevich N., Bismilda V., Chingissova L., Abildaev T., Aitkhozhina N. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: a country-wide study // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 95, № 5. – P. 538-546.
12. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Rüsch-Gerdes S., Willery E., Savine E., de Haas P., van Deutekom H., Roring S., Bifani P., Kurepina N., Kreiswirth B., Sola C., Rastogi N., Vatin V., Gutierrez M.C., Fauville M., Niemann S., Skuce R., Kremer K., Loch C., van Soolingen D. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 12. – P. 4498-4510.
13. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J. W., Eisenach K. D., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T. M. Strain identification on *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31. – P. 406-409.
14. Van Soolingen D., Qian L., de Haas P. E., Douglas J. T., Traore H., Portaels F., Qing Hz., Enkhsaikan D., Nymadawa P., van Embden J. D. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33, № 12. – P. 3234-3238.
15. Wada T., Iwamoto T., Maeda S. Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2009. – Vol. 291. – P. 35-43.
16. Zhdanova S., Heysell S. K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E. R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108.
11. Skiba Y., Mokrousov I., Ismagulova G., Maltseva E., Yurkevich N., Bismilda V., Chingissova L., Abildaev T., Aitkhozhina N. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: a country-wide study. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, no. 5, pp. 538-546.
12. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Rüsch-Gerdes S., Willery E., Savine E., de Haas P., van Deutekom H., Roring S., Bifani P., Kurepina N., Kreiswirth B., Sola C., Rastogi N., Vatin V., Gutierrez M.C., Fauville M., Niemann S., Skuce R., Kremer K., Loch C., van Soolingen D. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 12, pp. 4498-4510.
13. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J.W., Eisenach K.D., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T.M. Strain identification on *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, pp. 406-409.
14. Van Soolingen D., Qian L., de Haas P.E., Douglas J.T., Traore H., Portaels F., Qing Hz., Enkhsaikan D., Nymadawa P., van Embden J.D. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, vol. 33, no. 12, pp. 3234-3238.
15. Wada T., Iwamoto T., Maeda S. Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2009, vol. 291, pp. 35-43.
16. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E.R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
Тел.: 8 (812) 233-21-49.

Вязовая Анна Александровна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики.
E-mail: annavyazovaya@gmail.com

Герасимова Алена Андреевна

младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики.
E-mail: kantarelle@mail.ru

Мокроусов Игорь Владиславович

доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики.
E-mail: imokrousov@mail.ru

Пасечник Оксана Александровна

Омский государственный медицинский университет, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии.
644050, г. Омск, просп. Мира, д. 9.
Тел./факс: 8 3813 65-06-54.
E-mail: opasechnik@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 14, Mira St., St. Petersburg, 197101.
Phone: +7 (812) 233-21-49.

Anna A. Vyazovaya

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: annavyazovaya@gmail.com

Alena A. Gerasimova

Junior Researcher of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: kantarelle@mail.ru

Igor V. Mokrousov

Doctor of Biological Sciences, Head of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: stepdoc@mail.ru

Oksana A. Pasechnik

Omsk State Medical University, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Epidemiology Department.
9, Mira Ave., Omsk, 644050.
Phone/Fax: +7 (3813) 65-06-54.
Email: opasechnik@mail.ru

Поступила 29.03.2019

Submitted as of 29.03.2019



Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом

В. А. ПУЗАНОВ, О. Г. КОМИССАРОВА, Б. В. НИКОНЕНКО

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить у больных туберкулезом легких, получающих химиотерапию, количество и вариабельность популяции бактериальной микробиоты нижних отделов кишечника, распространенность микроорганизмов, резистентных к антибактериальным препаратам, среди выделенных из бронхов микроорганизмов.

Материалы и методы. Исследованы микроорганизмы бактериальной микробиоты нижних отделов желудочно-кишечного тракта, выделенные от больных туберкулезом органов дыхания. Обследовано ретроспективно 178 и проспективно 53 больных. Исследованы диагностические клинические материалы, полученные из бронхов/легких (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, аспират и др.) больных туберкулезом органов дыхания. Использовались бактериологические методы исследования, регламентированные действующими нормативными документами.

Результаты исследования. Выявлена вариабельность спектра микрофлоры кишечника у больных туберкулезом различных возрастных групп на этапах лечения, при этом микробиота характеризовалась в той или иной степени выраженными проявлениями дисбактериоза. В случаях же выделения клинически значимых микроорганизмов из бронхов больных туберкулезом органов дыхания определен сравнительно высокий уровень распространения резистентных к важнейшим антибактериальным препаратам приоритетных микроорганизмов.

Ключевые слова: микробиота кишечника, дисбактериоз кишечника, антибактериальные препараты, категории приоритетности, лекарственная устойчивость, туберкулез

Для цитирования: Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43>

Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients

V. A. PUZANOV, O. G. KOMISSAROVA, B. V. NIKONENKO

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the quantity and variability of bacterial microbiota in lower gut, the prevalence of microorganisms resistant to antibacterial drugs among microorganisms isolated from the bronchi of pulmonary tuberculosis patients receiving chemotherapy.

Subjects and methods. Microorganisms of the bacterial microbiota from lower gastrointestinal tract isolated from respiratory tuberculosis patients were studied. 178 patients were examined retrospectively and 53 patients were examined prospectively. Diagnostic specimens obtained from the bronchi/lungs (sputum, bronchoalveolar lavage fluid, aspirate, etc.) of respiratory tuberculosis patients were tested. Bacteriological tests complying with current regulatory documents were used.

Results. It was found out that gut microbiota varied in tuberculosis patients of various age groups at different stages of treatment and in addition to that, the microbiota was characterized by certain pronounced manifestations of dysbiosis. In cases when clinically significant microorganisms were isolated from bronchi of respiratory tuberculosis patients, a relatively high prevalence of microorganisms resistant to the most important antibacterial drugs was detected.

Key words: gut microbiota, gut dysbiosis, antibacterial drugs, priority categories, drug resistance, tuberculosis

For citations: Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 37-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43>

Для корреспонденции:

Пузанов Владимир Алексеевич
E-mail: hot.pznv@gmail.com

Correspondence:

Vladimir A. Puzanov
Email: hot.pznv@gmail.com

Многие органы и ткани здорового человека являются стерильными (внутренние органы, легочные альвеолы, головной и спинной мозг, кровь и лимфа, спинномозговая жидкость и др.) ввиду наличия неспецифических клеточных и гуморальных факторов иммунитета, препятствующих проникновению и размножению микроорганизмов. Другие же органы и ткани не являются стерильными, при этом нормальную микрофлору рассматривают как совокупность микробиоценозов.

Общая численность микроорганизмов у взрослого человека составляет 10^{15} клеток, чтократно превышает количество собственных клеток макро-

организма. Нормальная микрофлора (нормофлора или микробиота), являясь действенным медицинским активом для человека [12], выполняет многочисленные функции, ее значимость сопоставима с функцией других жизненно важных органов, что позволяет рассматривать нормофлору как самостоятельный, «виртуальный» орган [1, 2, 13].

Значение микробиоты невозможно переоценить: бактерии участвуют почти во всех процессах метаболизма, синтезируют витамины, усиливают катаболизм холестерина до желчных кислот, защищают от патогенных микроорганизмов, влияют на работу иммунной, эндокринной, нервной, сердечно-сосу-

дистой систем [10, 14, 21]. Ожидаемо, что самая высокая плотность микробного обсеменения имеется в толстой кишке и по этой причине она несет наибольшую функциональную нагрузку по сравнению с другими биотопами. Нарушение нормального бактериального баланса, или дисбактериоз кишечника (ДК), как клинико-лабораторный синдром возникает при ряде заболеваний и сопровождается изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры. Микробиологическими критериями [8] ДК являются: нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного/нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий; нарастание одного/нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) при умеренном снижении концентрации бифидобактерий; снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобактерий) без увеличения количества сапрофитной или УПМ кишечника; умеренное или значительное ($< 10^7$) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре – редукцией лактобактерий, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей УПМ в высоких титрах (до 10^7 - 10^8 КОЕ/г). При ДК также нарушается соотношение между анаэробной и аэробной микрофлорой.

Помимо общих популяционных исследований, изучается связь между составом и активностью микробиоты кишечника (МК) и различными заболеваниями, такими как рак [20], атеросклероз [15], диабет 2-го типа [18] и др. Однако исследования в данной области при отсутствии точного архитектурного построения микробного сообщества пристеночного слоя кишечника чаще носят описательный характер, а механизмы взаимодействия микробиоты и организма человека все еще недостаточно изучены.

В то же время антибактериальные препараты (АБП), часто используемые для лечения пациентов с различными бактериальными инфекциями, являются основным фактором нарушения микробного состава кишечника [17, 19]. По этой причине нельзя игнорировать факты сочетанных изменений МК, приводящие к выраженной дисрегуляции в физиологическом и иммунологическом гомеостазе кишечника, создающие неблагоприятные последствия для хозяина [11]. Установлено также, что высокая активность и частота использования АБП приводят к качественным и количественным изменениям в МК. К примеру, авторы [16] добивались у мышей в течение 21 дня выраженного ДК посредством обогащения питьевой воды (*ad libitum*) одним из перечисленных АБП: ванкомицином (100 мг/л), полимиксином В (60 мг/л), карбенициллином (50 мг/л), триметопримом (20 мг/л) и амфотерицином В (50 мг/л). Очевидно, что непринципиально, используя какие АБП был достигнут срыв

нормобиоты в эксперименте, но при длительной химиотерапии туберкулеза комплексом АБП [9] их негативное воздействие на микробиоту человека практически неизбежно – вопрос только во времени и степени выраженности ДК.

Возможно предположить, что развитие ДК приводит к отягощению течения основного заболевания и ухудшает его прогноз. Очевидно, что в некоторых случаях ДК, развиваясь вторично, способен в последующем стать доминирующим в формировании того или иного патологического состояния и причиной развития самостоятельного заболевания. Исходя из сказанного, поддержание полноценной и активной нормобиоты кишечника возможно при обеспечении ее динамического контроля у больных туберкулезом во время химиотерапии.

Цель исследования: изучить у больных туберкулезом легких, получающих химиотерапию, количество и вариабельность популяции бактериальной микробиоты нижних отделов кишечника, распространенность микроорганизмов, резистентных к АБП, среди выделенных из бронхов микроорганизмов.

Материалы и методы

Проанализированы результаты исследования содержимого прямой кишки 231 (ретроспективно – у 178 и проспективно – у 53) больного туберкулезом легких, получавших противотуберкулезную химиотерапию. Кроме того, исследованы биологические пробы, полученные из бронхов/легких (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, аспират, операционный материал и др.) больных туберкулезом.

Использовались бактериологические методы выделения, регламентированные действующими нормативными документами, тинкториальные, морфологические и биохимические методы идентификации клинически значимых микроорганизмов из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и бронхов больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении. Для выделения лактобактерий использовалась питательная среда для выделения и культивирования лактобактерий сухая (г. Оболенск), для выделения бифидобактерий – питательная среда для определения и подсчета бифидобактерий сухая (среда ОББ, модификация 1, г. Оболенск). Для выделения представителей кишечной группы ЖКТ использованы питательные среды: кровяной агар, Левина, желточно-солевой агар, энтерококковый агар и Сабуро. В части случаев посев материала проводили на питательные среды с колумбийским агаром (основа для требовательных микроорганизмов с добавлением 5%-ной крови крупного рогатого скота). Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных

свойств, для идентификации использовали также анализатор BBL Crystal (BD, США). Определение чувствительности к АБП значимых УПМ проводили стандартизированным дискодиффузионным методом [5]. Штаммы *E. coli* и *S. aureus*, типированные клинические изоляты (2-й пассаж), использовали для контроля качества приготовления питательных сред и ростовых свойств выделенных микроорганизмов.

При анализе результатов использовались процентные показатели частоты определения штаммов.

Результаты исследования

Первым этапом исследования явился ретроспективный анализ variability МК у 178 пациентов (117 взрослых, 14 подростков, 47 детей), больных туберкулезом органов дыхания (ТОД), находившихся на стационарном лечении (получавших противотуберкулезную химиотерапию) в клиниках ЦНИИТ.

Частота встречаемости различных микроорганизмов в нижних отделах ЖКТ представлена у взрослых (перечень 1), у подростков (перечень 2), у детей (перечень 3).

Анализ данных выявил variability спектра микрофлоры кишечника у больных туберкулезом разных возрастных групп, получающих лечение, при этом не учитывались никакие другие факторы. Определено, что в значительной части случаев микробиота нижних отделов ЖКТ имела проявления дисбактериоза разной степени выраженности.

У взрослых больных ТОД наиболее выраженные дисбиотические проявления были в отношении энтерококков и эшерихий с нормальной ферментативной активностью. Патогенные и УПМ были представлены: *Candida* spp. – у 61,5% пациентов, *Proteus* spp. – у 10,3%, *Klebsiella* spp. – у 8,0%, *Citrobacter* spp. – у 3,4%. *E. coli* гемолитические

Перечень 1. Микробиота нижних отделов ЖКТ у взрослых, больных ТОД

List 1. Lower gut microbiota in adults suffering from respiratory tuberculosis

Микробиота нижних отделов ЖКТ	Частота (в %) выделения микроорганизмов (n = 117 чел. 100%)
<i>Bifidobacterium</i>	88,0
<i>Lactobacillus</i>	82,1
<i>Enterococcus</i> spp.	68,4
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	60,7
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	2,6
<i>E. coli</i> лактозонегативные	6,8
<i>E. coli</i> гемолитические	20,5
<i>Proteus</i> spp.	10,3
<i>Klebsiella</i> spp.	8,0
<i>Citrobacter</i> spp.	3,4
<i>Candida</i> spp.	61,5

Перечень 2. Микробиота нижних отделов ЖКТ у подростков, больных ТОД (n = 14 чел. 100%)

List 2. Lower gut microbiota in adolescents suffering from respiratory tuberculosis (n = 14 patients, 100%)

Микробиота нижних отделов ЖКТ	Частота (в %) выделения микроорганизмов (n = 14 чел. 100%)
<i>Bifidobacterium</i>	78,6
<i>Lactobacillus</i>	92,9
<i>Enterococcus</i> spp.	85,7
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	71,4
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	нет
<i>E. coli</i> лактозонегативные	нет
<i>E. coli</i> гемолитические	нет
<i>Klebsiella</i> spp.	7,1
<i>Citrobacter</i> spp.	нет
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	7,1
<i>Candida</i> spp.	64,3
<i>Aspergillus</i> spp.	7,1

Перечень 3. Микробиота нижних отделов ЖКТ у детей, больных ТОД

List 3. Lower gut microbiota in children suffering from respiratory tuberculosis

Микробиота нижних отделов ЖКТ	Частота (в %) выделения микроорганизмов (n = 47 чел. 100%)
<i>Bifidobacterium</i>	93,6
<i>Lactobacillus</i>	53,2
<i>Enterococcus</i> spp.	74,5
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	59,6
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	нет
<i>E. coli</i> лактозонегативные	2,1
<i>E. coli</i> гемолитические	8,5
<i>Klebsiella</i> spp.	4,3
<i>Citrobacter</i> spp.	2,1
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	2,1
<i>Candida</i> spp.	42,6
<i>Aspergillus</i> spp.	2,1

(в норме не определяются) выделены у 20,5% пациентов. Среди взрослых пациентов был установлен 1 случай, когда при повторных исследованиях не удалось выделить культуральными методами какие-либо микроорганизмы из нижних отделов ЖКТ, то есть наблюдался стерилизующий эффект принимаемой химиотерапии.

У подростков, больных ТОД, в нижних отделах ЖКТ часто выявлялись УПМ: *Candida* spp. – у 64,3% пациентов, *Klebsiella* spp. – у 7,1%, неферментирующие грамотрицательные бактерии – у 7,1%. *Aspergillus* spp. выделены у 1 (7,1%) подростка, среди взрослых таких наблюдений не встретилось.

У детей, больных ТОД, МК имела некоторые характерные особенности. Лактобактерии, которые составляют основу нормальной микрофлоры кишечника и являются важнейшими симбионтами ЖКТ, определялись только у 25 (53,2%) детей, у 12 (25,5%) детей из диагностического материала не удалось выделить энтерококки. У 4 (8,5%) детей выделены гемолитические *E. coli* (в норме отсутствуют), у 1 (2,1%) – *Aspergillus* spp.

Вторым этапом исследования было проспективное наблюдение за 53 больными ТОД, ранее не леченными от туберкулеза и не принимавшими каких-либо АБП не менее 3 нед. до поступления в ЦНИИТ. У них была исследована МК до начала и через 2 мес. противотуберкулезной химиотерапии (включавшей антибиотики с противотуберкулезным эффектом) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, после 2 мес. противотуберкулезной терапии частота определения микроорганизмов, характерных для нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* spp.), уменьшилась, а других, свидетельствующих о формировании нарушений, увеличилась (*E. coli* со сниженной ферментативной активностью, *E. coli* лактозонегативные, *E. coli* гемолитические, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp.).

В результате второго этапа исследования установлено, что комплексное бактериологическое исследование кишечной микробиоты у больных туберкулезом позволяет: 1) определить характерные особенности бактериальной микробиоты нижних отделов ЖКТ, в том числе по содержанию УПМ (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp. и др.) до начала специфического лечения; 2) установить изменения качественного и количественного состава МК на этапах лечения.

Таким образом, АБП, используемые для лечения ТОД, могут явиться причиной развития ДК. Есть данные литературы, что, снижая колонизационную

резистентность кишечника, антимикробная терапия может привести к увеличению проницаемости кишечной стенки, способствуя тем самым проникновению УПМ в кровяное русло, внутренние органы и развитию вторичного очага инфекции [4].

Для выявления доли устойчивых штаммов УПМ к критически важным АБП проанализированы все положительные результаты анализов на УПМ содержимого бронхов у больных туберкулезом легких, лечившихся в ЦНИИТ в 2014–2018 гг. УПМ – важный фактор развития вторичных инфекционных заболеваний у больных ТОД. Показанием к лабораторному обследованию пациентов на вторичную бактериальную инфекцию нижних отделов дыхательного тракта являлись респираторные жалобы и клинические данные.

В табл. 2 приведена частота обнаружения лекарственно-устойчивых штаммов УПМ среди всех выявленных штаммов в микробиоте бронхов больных туберкулезом легких. УПМ оценены в соответствии с предложенной Всемирной организацией здравоохранения 3-ступенчатой шкалой приоритетности [3].

Обращает на себя внимание высокий уровень распространения микроорганизмов, резистентных к важнейшим АБП, что может быть связано с отбором самого сложного контингента больных туберкулезом для лечения в ЦНИИТ: многократно леченных без эффекта, имеющих сопутствующие заболевания, в том числе сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких. Тем самым подтверждается концепция «параллельного ущерба», подразумевающего побочный экологический эффект использования АБП, суть которого – селекция полирезистентных штаммов микроорганизмов и вызванные ими колонизация или инфекционный процесс [7].

Высокий уровень распространения резистентных штаммов изученной группы микроорганизмов, выделенных из бронхов больных туберкулезом легких, определяет необходимость лабораторного мо-

Таблица 1. Микрофлора нижнего отдела кишечника у больных ТОД до начала и через 2 мес. противотуберкулезной химиотерапии

Table 1. Lower gut microbiota in respiratory tuberculosis patients before and in 2 months after anti-tuberculosis chemotherapy start

Микроорганизмы МК	Частота (%) микроорганизмов	
	до начала лечения (n = 53)	после 2 мес. лечения (n = 53)
<i>Bifidobacterium</i>	94,3	79,2
<i>Lactobacillus</i>	96,2	73,5
<i>Enterococcus</i> spp.	88,7	75,4
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	84,9	66,0
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	9,4	13,2
<i>E. coli</i> лактозонегативные	11,3	17,0
<i>E. coli</i> гемолитические	13,2	22,6
<i>Proteus</i> spp.	3,8	11,3
<i>Klebsiella</i> spp.	5,7	9,4
<i>Citrobacter</i> spp.	5,7	9,4
<i>Candida</i> spp.	22,6	45,3

Таблица 2. Частота резистентных штаммов среди выделенных микроорганизмов по категориям приоритетности, выделенных из бронхов (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, аспират) больных туберкулезом (2014-2018 гг.)
Table 2. Frequency of resistant strains among microorganisms according to priority categories isolated from bronchi (sputum, bronchoalveolar lavage fluid, aspirate) of tuberculosis patients (2014-2018)

Микроорганизмы	Количество резистентных штаммов из числа выделенных штаммов, абс. (%) из	Уровень распространения резистентных штаммов
1-я категория приоритетности: карбапенем-резистентные штаммы		
<i>A. baumannii</i>	9 (90,0%) из 10	высокий
<i>P. aeruginosa</i>	120 (76,4%) из 157	высокий
<i>Enterobacteriaceae</i>	127 (45,8%) из 277	высокий
2-я категория приоритетности: ванкомицин-резистентные штаммы		
<i>E. faecium</i>	3 из 58 (5,2%)	условно низкий
<i>S. aureus</i> *)	3 из 63 (4,8%)	не оценивался
2-я категория приоритетности: метициллин-резистентные штаммы		
<i>S. aureus</i>	51 из 93 (54,8%)	высокий
3-я категория приоритетности: ампициллин-резистентные штаммы		
<i>H. influenzae</i>	51 из 65 (78,5%)	высокий
3-я категория приоритетности: бензилпенициллин-резистентные штаммы		
<i>S. pneumoniae</i> *)	20 из 77 (26,0%)	не оценивался

Примечание: *) результаты не оценивались по причине относительно низкого уровня доказательности (уровень рекомендаций C/D) ввиду постановки тестов определения ЛЧ дискодиффузионным методом к ванкомицину *S. aureus* и бензилпенициллину *S. pneumoniae* [5]

нитинга, что позволит обеспечить возможность адекватной терапии инфекционных заболеваний, вызванных УПМ [5, 6].
Таким образом, у больных туберкулезом легких имеется воспалительный процесс, обусловленный размножением *M. tuberculosis*, для купирования которого необходима длительная химиотерапия с включением АБП, прием которых вызывает выраженный дисбиоз. И, кроме того, у них возможно наличие сопутствующих инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами с наличием лекарственной устойчивости к современным приоритетным АБП. Таким образом, больные туберкулезом являются носителями локальных биотопов консорциумов микробиот с уникальным «бактериологическим статусом».

Закключение

В разных возрастных группах установлена вариабельность спектра микрофлоры кишечника у больных туберкулезом, получающих лечение. Определено, что в значительной части случаев микробиота нижних отделов ЖКТ имела проявления дисбактериоза разной степени выраженности.

У взрослых больных ТОД наиболее выраженные дисбиотические проявления были в отношении *Enterococcus* spp. и *E. coli* с нормальной ферментативной активностью. У детей лактобактерии, основа нормальной микрофлоры кишечника, определялись только у 53,2%, у 25,5% детей из диагностического материала не удалось выделить энтерококки.
У 53 пациентов прослежено изменение МК в динамике, после 2 мес. противотуберкулезной терапии частота определения микроорганизмов, характерных для нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* *Enterococcus* spp.), уменьшилась, а других, свидетельствующих о формировании нарушений, увеличилась (*E. coli* со сниженной ферментативной активностью, *E. coli* лактозонегативные, *E. coli* гемолитические, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp.).
Высокий уровень распространения резистентных к важнейшим АБП среди микроорганизмов, выявленных из бронхиального содержимого, может быть связан со сложным контингентом обследованных больных туберкулезом (многократно леченных без эффекта, имеющих сопутствующие заболевания).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции: Пособие для врачей. – М., 2004. – 57 с.
2. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. – М.: Триада, 2007. – 63 с.
3. Всемирная организация здравоохранения, Глобальный веб-сайт: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
4. Ефимов Б. А. Микроэкология кишечника человека, коррекция микрофлоры при дисбиотических состояниях: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 277 с.
5. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, версия 2018-03. – 206 с.
6. Козлов Р. С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // РМЖ. Медицинское обозрение. – № 4 от 17.02.2014. – С. 321.
7. Козлов Р. С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 284-294.
8. Отраслевой стандарт 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. – 2003.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 72 с.
10. Bruce-Keller A. J., Salbaum J. M., Luo M. et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity // Biol. Psychiatry. – 2015. – Vol. 77. – P. 607-615. doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
11. Dethlefsen L., Relman D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – № 108 (Suppl. 1). – P. 4554-4561. doi:10.1073/pnas.1000087107.
12. Flint H. J., Scott K. P., Louis P., Duncan S. H. The role of the gut microbiota in nutrition and health // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – № 9. – P. 577-589. doi:10.1038/nrgastro.2012.156.
13. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed. J.-C. Rambaud, J.-P. Buts et al. JL Eurontext. Paris. 2006.
14. Hyland N. P., Quigley E. M., Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 8859-8866. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8859.
15. Karlsson F. H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // Nat. comm. – 2012. – Vol. 3. – P. 1245.
16. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S. et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis // Frontiers in Immunology. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-10. Article 529 doi: 10.3389/fimmu.2016.00529.
17. Modi S. R., Collins J. J., Relman D. A. Antibiotics and the gut microbiota // J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124. – P. 4212-4218. doi:10.1172/JCI72333.
18. Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // Nature. – 2012. – Vol. 490. – P. 55-60.
19. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 81-82.
20. Vipperla K., O'Keefe S. J. The microbiota and its metabolites in colonic mucosal health and cancer risk // NCP. – 2012. – Vol. 27. – P. 624-635.
21. Wang X., Ota N., Manzanillo P. et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes // Nature. – 2014. – Vol. 514. – P. 237-241. doi:10.1038/nature13564.
1. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N., Ikonnikov N.S. *Disbakterioz kishechnika: ponyatie, diagnosticheskie podkhody i puti korrektsii: Posobie dlya vrachey*. [Intestinal dysbiosis: concept, diagnostic approaches and ways of management. Doctors' manual]. Moscow, 2004, 57 p.
2. Bondarenko V.M. *Rol uslovno-patogennykh bakteriy kishechnika v poliorgannoy patologii cheloveka*. [The role of opportunistic intestinal bacteria in human multiple organ pathology]. Moscow, Triada Publ., 2007, 63 p.
3. World Health Organization. Web page: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
4. Efimov B.A. *Mikroekologiya kishechnika cheloveka, korrektsiya mikroflory pri disbioticheskikh sostoyaniyakh*. Diss. dokt. med. nauk. [Microbial ecology of the human intestine, management of bacterial population in case of dysbiosis. Doct. Diss.]. Moscow, 2005. 277 p.
5. *Klinicheskie rekomendatsii Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antimitikrobnym preparatam*. [Clinical recommendations on susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents]. Mezhhregionalnaya Assotsiatsiya po Klinicheskoy Mikrobiologii i Antimikrobnoy Khimioterapii Publ., v. 2018-03, 206 p.
6. Kozlov R.S. Resistance to antimicrobial agents as a real threat to national security. *RMJ, Meditsinskoe Obozrenie*, No. 4 as of 17.02.2014. pp. 321. (In Russ.)
7. Kozlov R.S. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: collateral damage concept. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2010, vol. 12, no. 4, pp. 284-294. (In Russ.)
8. Application standard OST 91500.11.0004-2003. Protocol for patients management. Intestinal dysbacteriosis. 2003. (In Russ.)
9. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудителя*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014. 72 p.
10. Bruce-Keller A.J., Salbaum J.M., Luo M. et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol. Psychiatry*, 2015, vol. 77, pp. 607-615. doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.012.
11. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, no. 108, suppl. 1, pp. 4554-4561. doi:10.1073/pnas.1000087107.
12. Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, no. 9, pp. 577-589. doi:10.1038/nrgastro.2012.156.
13. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed., J.-C. Rambaud, J.-P. Buts et al. JL Eurontext. Paris, 2006.
14. Hyland N.P., Quigley E.M., Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 27, pp. 8859-8866. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8859.
15. Karlsson F.H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Comm.*, 2012, vol. 3, pp. 1245.
16. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S. et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 2016, vol. 7, pp. 1-10. Article 529 doi: 10.3389/fimmu.2016.00529.
17. Modi S.R., Collins J.J., Relman D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Invest.*, 2014, vol. 124, pp. 4212-4218. doi:10.1172/JCI72333.
18. Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012, vol. 490, pp. 55-60.
19. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, pp. 81-82.
20. Vipperla K., O'Keefe S.J. The microbiota and its metabolites in colonic mucosal health and cancer risk. *NCP*, 2012, vol. 27, pp. 624-635.
21. Wang X., Ota N., Manzanillo P. et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*, 2014, vol. 514, pp. 237-241. doi:10.1038/nature13564.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Пузанов Владимир Алексеевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (499) 785-90-53.

E-mail: hot.pznv@gmail.com

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,

заместитель директора по научной и лечебной работе.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Никоненко Борис Владимирович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

Vladimir A. Puzanov

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher.

Phone: +7 (499) 785-90-53.

Email: hot.pznv@gmail.com

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,

Deputy Director for Research and Therapy.

Email: oksana.komissarova.72@mail.ru

Boris V. Nikonenko

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.

Email: boris.nikonenko52@gmail.com

Поступила 12.03.2019

Submitted as of 12.03.2019



Предикторы летального исхода у пациентов с сочетанием туберкулеза, с устойчивостью к рифампицину, и ВИЧ-инфекции

С. С. САЕНКО¹, С. А. СТЕРЛИКОВ², Г. И. САЕНКО¹

¹ТБУ РО «Областной клинический центр фтизиопульмонологии», г. Ростов-на-Дону, РФ

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить и ранжировать по значимости предикторы летального исхода у пациентов с туберкулезом, с устойчивостью как минимум к рифампицину, и ВИЧ-инфекцией (ТБ-Р/ВИЧ).

Материалы и методы. В обсервационном ретроспективном когортном исследовании изучены сведения о 130 случаях ТБ-Р/ВИЧ, зарегистрированных в Ростовской области в 2017-2018 гг. Из них сформировано две когорты: когорта А – 31 пациент с зарегистрированным наличием летального исхода в течение 12 мес. после регистрации для лечения, когорта Б – 99 пациентов, у которых летальный исход не возник по крайней мере в течение первого года после регистрации для лечения. На первом этапе исследования определяли статистическую значимость различий тех или иных признаков у пациентов когорт А и Б. Признаки, для которых установлена статистическая значимость различий, были включены во второй этап исследования, на котором определяли их чувствительность как предикторов летального исхода. Для этого использовали метод автоматизированных искусственных нейронных сетей.

Результаты. В качестве предикторов летального исхода у больных ТБ-Р/ВИЧ могут быть использованы (в порядке убывания значимости): отсутствие места жительства (лица без определенного места жительства), наличие зависимости от алкоголя или наркотиков, прерывание предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии в анамнезе, низкий индекс массы тела, низкая концентрация гемоглобина, включая наличие (но не выраженность) анемии, малое число CD4 Т-лимфоцитов (особенно неблагоприятный прогноз при числе менее 100 кл/мкл). Потенциальным предиктором может быть также уровень общего белка, однако критерии отбора данного признака нуждаются в уточнении.

Ключевые слова: сочетание туберкулез и ВИЧ-инфекция, туберкулез с устойчивостью к рифампицину, факторы риска летального исхода

Для цитирования: Саенко С. С., Стерликов С. А., Саенко Г. И. Предикторы летального исхода у пациентов с сочетанием туберкулеза, с устойчивостью к рифампицину, и ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 44-50. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-44-50>

Predictors of lethal outcome in patients with tuberculosis, resistance to rifampicin, and HIV infection

S. S. SAENKO¹, S. A. STERLIKOV², G. I. SAENKO¹

¹Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology, Rostov-on-Don, Russia

²Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify and rank the predictors of lethal outcome in patients with tuberculosis resistance to at least rifampicin and concurrent HIV infection (TB-R/HIV).

Subjects and methods. 130 cases TB-R/HIV notified in Rostov Region in 2017-2018 were included in an observational retrospective cohort study. Two cohorts were formed: cohort A consisted of 31 patients with a documented fatal outcome within 12 months after registration for treatment, cohort B included 99 patients didn't die at least during the first year after registration for treatment. At the first stage of the study, the statistical significance of differences of certain signs in patients of cohorts A and B was determined. The signs with confirmed statistical significance of differences were included in the second stage of the study, during which their sensitivity as predictors of lethal outcome was determined. For this, automated artificial neural networks were used.

Results. The following can be used as predictors of lethal outcome for TB-R/HIV patients (in decreasing order of significance): homelessness (people who have no place of residence), addiction to alcohol or drugs, interruption of anti-TB chemotherapy in the past, low body mass index, low hemoglobin level, including anemia (but not severe), low level of CD4 T-lymphocytes (the prognosis is especially unfavorable with less than 100 cells/ μ l). The level of total protein may also be a potential predictor, however, the selection criteria for this indicator require further clarification.

Key words: TB/HIV co-infection, rifampicin-resistant tuberculosis, risk factors of death

For citations: Saenko S.S., Sterlikov S.A., Saenko G.I. Predictors of lethal outcome in patients with tuberculosis, resistance to rifampicin, and HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 44-50. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-44-50>

Для корреспонденции:

Саенко Сергей Сергеевич
E-mail: saenkosergey@yandex.ru

Correspondence:

Sergey S. Saenko
Email: saenkosergey@yandex.ru

Результаты лечения туберкулеза (ТБ) с устойчивостью как минимум к рифампицину (Р), в том числе и с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), у пациентов с ВИЧ-положительным статусом (ВИЧ)

неудовлетворительные, по данным из разных стран [5, 7, 8]. По результатам метаанализа, проведенного P. Isaakidis et al. [6], доля успешного лечения МЛУ-ТБ/ВИЧ составила 49,9% при высокой (38%) летальности пациентов. В Россий-

ской Федерации при изучении репрезентативной выборки доля успешного лечения пациентов с ТБ-Р/ВИЧ составила 16,5%, при летальности от всех причин – 39,0% [4].

Низкая доля успешного лечения, обусловленная прежде всего высокой летальностью, акцентировала внимание на поиске предикторов летального исхода у пациентов с ТБ-Р/ВИЧ. В исследовании [8] авторы обратили внимание на высокую распространенность среди пациентов с ТБ-МЛУ/ВИЧ таких негативно влияющих на лечение факторов, как безработица, употребление инъекционных наркотиков, курение, наличие вирусных гепатитов В и С. Вместе с тем подробный анализ перечисленных предикторов на летальный исход пациентов не проводился. При анализе в ЮАР исходов у 114 пациентов с ТБ-ШЛУ/ВИЧ доля пациентов с летальным исходом (преимущественно в первые 12 мес. лечения) составила 42% (при доле успешного лечения 22%) [9]; это позволило предположить, что вид лекарственной устойчивости возбудителя можно рассматривать как потенциальный фактор риска неблагоприятного исхода у пациентов с ТБ-Р/ВИЧ. В исследовании Д. С. Пономарева и др. [2] установлено, что случаи летального исхода при ТБ/ВИЧ (без уточнения факта устойчивости к рифампицину) ассоциированы прежде всего с формой туберкулеза (41,1%), размером печени по Курлову (28,8%), стадией ВИЧ-инфекции (15,1%), уровнем гемоглобина (9,5%) и в меньшей мере – с вирусной нагрузкой (2,7%). Число клеток CD4, скорость оседания эритроцитов, число лейкоцитов, доля лимфоцитов, доля нейтрофилов, число тромбоцитов, содержание АСТ и АЛТ, креатинина, общего белка оказались незначимыми в данном исследовании.

Позитивное влияние антиретровирусной терапии (АРТ) продемонстрировано по данным мета-анализа [6] – снижена летальность пациентов с ТБ-МЛУ/ВИЧ с 38 до 12%. Снижение летальности пациентов с ТБ-ШЛУ/ВИЧ при приеме АРТ отмечено и в другом исследовании [9] – относительный риск наступления летального исхода составил 0,46 ($p = 0,03$). На основании перечисленных исследований и некоторых несистематизированных наблюдений составлен собственный перечень возможных предикторов летального исхода у пациентов с сочетанием ТБ-Р/ВИЧ.

Цель исследования: выявить и ранжировать по значимости предикторы летального исхода у пациентов с ТБ-Р/ВИЧ.

Материалы и методы

В обсервационном ретроспективном когортном исследовании изучены сведения о 130 случаях ТБ-Р/ВИЧ, зарегистрированных в Ростовской области в 2017-2018 гг. Критерии включения в

исследование: документированное наличие у пациента ТБ-Р/ВИЧ или ТБ-МЛУ/ВИЧ, регистрация случая лечения туберкулеза (по любой регистрационной группе) в период с 01.01.2017 г. по 01.10.2018 г., возможность наблюдения за пациентом как минимум в течение года после регистрации случая лечения. Из исследования исключали детей, лиц, досрочно завершивших наблюдение, а также лиц, у которых непосредственной причиной смерти были состояния, не связанные с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (онкологическая патология, внешние причины). На основании указанных сведений ретроспективно сформировано две когорты пациентов: когорта А – у которых зарегистрировано наличие летального исхода в течение 12 мес. после регистрации их для лечения, всего 31 пациент (23,9% (31/130); 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 17,3-31,9) и когорта Б – пациенты, у которых летальный исход не возник по крайней мере в течение первого года после регистрации его для лечения.

Для отбора пациентов использовали региональный сегмент Федерального регистра больных туберкулезом по Ростовской области и данные форм медицинской документации. Оценивали данные медицинских карт лечения больного туберкулезом, карт диспансерного наблюдения по форме 30-4/у «контрольная карта диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений», форм 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза», 263/у-ТВ «Карта персонального учета на больного с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией», формы 003/у «Медицинская карта стационарного больного».

Медианный возраст пациентов, включенных в исследование, составил 40 лет (25% квартиль – 34 года; 75% квартиль – 44 года); большинство пациентов (79/130 – 60,8%) были мужчинами. Преобладал туберкулез легких с наличием бактериовыделения (64 пациента). Устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) только к рифампицину была у 1 (0,8%) пациента, МЛУ МБТ – у 83 (63,8%) пациентов, МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам – у 5 (3,9%), ШЛУ МБТ – у 41 (31,5%).

Гипотезой было влияние на вероятность летального исхода в течение ближайшего года после регистрации курса химиотерапии ряда количественных и качественных параметров, как описанных в вышеприведенных исследованиях [2, 6, 8, 9], так и предполагаемых нами. В частности, учитывая более низкую летальность от туберкулеза женщин в пенитенциарных учреждениях (несмотря на высокую долю среди них больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией [3]), предполагалось влияние гендерного фактора (который мог частично быть сочетан с приверженностью пациентов к лечению). Предполагалось также проверить влияние таких

факторов, как регистрационная группа пациента (летальность среди случаев повторного лечения обычно выше, чем у впервые выявленных), его приверженность к лечению, отсутствие постоянного места жительства (имеются несистематизированные наблюдения о более высокой летальности лиц без определенного места жительства – БОМЖ), индекс массы тела. Кроме того, решено уточнить значимость отдельных параметров, которые в исследовании С. Б. Пономарева и др. [2] были признаны незначимыми – число CD4⁺ лимфоцитов и концентрация общего белка, тем более что в исследовании О. Г. Ивановой и др. [1] наличие признаков иммунодефицита было признано одним из предикторов прогрессирования туберкулеза.

При этом ряд параметров, оказывающих возможное влияние на частоту летального исхода (стадия ВИЧ-инфекции, вирусная нагрузка), в нашем исследовании не анализировался либо из-за высокой частоты параметра (почти все лица, включенные в исследование, как умершие – когорты А, так и жившие более года – когорты Б, были неработающими трудоспособного возраста, имели IV стадию ВИЧ-инфекции), либо из-за недостаточного охвата исследованиями (определение вирусной нагрузки).

В качестве возможных предикторов летального исхода анализировали признаки: возраст, пол, регистрационная группа, приверженность к лечению, клиничко-лабораторные признаки иммунодефицита (число CD4⁺ лимфоцитов), назначение АРТ и ко-тримаксозола, клиническая форма туберкулеза, лекарственная устойчивость МБТ, индекс массы тела, размер печени (по Курлову), концентрация общего белка в крови, наличие гепатита и его характер, наличие зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) – алкоголя и наркотиков, наличие постоянного места жительства.

Исследование проводили в два этапа: на первом этапе определяли статистическую значимость различий тех или иных признаков у пациентов когорты А и Б. Анализировали как количественные, так и качественные данные. Для непрерывных и дискретных признаков использовали тест Манна – Уитни, для качественных бинарных данных – двусторонний точный критерий Фишера, для качественных номинальных признаков – таблицы кросс-табуляции с расчетом χ^2 Пирсона. Для качественных при-

знаков также рассчитывали 95% ДИ с использованием метода Уилсона.

Признаки, для которых установлена статистическая значимость различий, были включены во второй этап исследования, на котором определяли их значимость как предикторов летального исхода. На втором этапе использовали метод автоматизированных искусственных нейронных сетей (ИНС). Использовали структуру ИНС «многослойный персептрон», содержащую во входном слое для определения входных параметров 15 нейронов. Чтобы избежать «проклятия размерности», промежуточный слой был ограничен 8 нейронами, которые передавали сигнал на два выходных нейрона.

Из 80 построенных первоначально ИНС с использованием модуля «Confusion matrix» отобрано 5 ИНС, которые позволяли предсказывать наличие летального исхода не менее чем в 61% случаев (от 61 до 80% корректно предсказанных летальных исходов), а отсутствие летального исхода – не менее чем в 88% случаев (от 88 до 100% корректно предсказанного отсутствия летального исхода).

В результате отобрано 5 моделей сетей, дававших предсказания с заявленной точностью (табл. 1).

Таблица 1. Архитектура и результаты тестирования ИНС, давших удовлетворительные предсказания на основании параметров возможных предикторов

Table 1. Design and test results of ANN, which provided satisfactory prediction based on the parameters of possible predictors

Архитектура сети	Доля корректно определенных состояний	
	когорты Б	когорты А
МСП 15-5-2	98%	65%
МСП 15-8-2	94%	69%
МСП 15-7-2	92%	80%
МСП 15-7-2	88%	61%
МСП 15-8-2	93%	76%

Вес каждого параметра оценивался путем использования модуля «Анализ чувствительности» ИНС. Высокое значение параметра чувствительности указывало на большую значимость признака. В результате выведены средние значения параметра чувствительности (табл. 2).

Таблица 2. Значения параметра чувствительности для рассчитанных нейронных сетей

Table 2. Sensitivity values for calculated neural networks

Сеть МСП	Индекс массы тела	Гемоглобин	Общий белок	Группа	Место жительства	Алкоголизм	Наркомания
15-5-2	1,34	1,11	1,17	2,04	4,50	2,68	3,44
15-8-2	1,43	1,14	1,28	3,28	5,01	4,12	4,41
15-7-2	1,40	1,09	1,41	2,14	4,34	2,11	1,85
15-7-2	1,19	1,24	1,24	1,62	5,08	1,88	1,39
15-8-2	2,65	1,45	2,29	4,42	11,04	4,94	4,32
В среднем	1,60	1,21	1,48	2,70	5,99	3,15	3,08

Статистическую обработку данных производили в программе Statistica (версия 10).

Результаты исследования

На первом этапе исследования определена статистическая значимость различий частоты потенциальных предикторов летального исхода в когортах. Получено 3 количественных (индекс массы тела, уровень гемоглобина, общий белок) и 3 качественных (регистрационная группа, наличие зависимости от ПАВ, наличие места жительства) признака, для которых с использованием ИНС определена их чувствительность (табл. 3).

У пациентов когорты А медиана индекса массы тела составила 19,0 (25% квартиль – 17,6; 75% квартиль – 21,2), а у пациентов когорты Б – 20,9 (25% квартиль – 19,5; 75% квартиль – 22,6).

Среди пациентов когорты А отмечалось больше повторных случаев лечения по сравнению с пациентами когорты Б. В когорте Б доля впервые выявленных пациентов составила 13,1%, в когорте А – 9,7%, пациентов с рецидивом туберкулеза – 7,1 и 6,5% соответственно, случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии – 60,6 и 45,2% соответственно, пациентов, прервавших курс химиотерапии, – 8,1 и 29,0% соответственно, «прочих» случаев лечения – 11,1 и 9,7% соответственно.

У пациентов когорты А медиана числа CD4⁺ лимфоцитов составила 117 (25% квартиль – 27; 75% квартиль – 379,5), в то время как у пациентов когорты Б – 334 (25% квартиль – 206, 75% квартиль – 456,5).

Медианный уровень гемоглобина в группе пациентов когорты А составил 122 г/л (25% квартиль – 106, 75% квартиль – 139), в когорте Б – 133 (25% квартиль – 122, 75% квартиль – 143). С учетом гендерных нормативов анемия отмечалась: в когорте А – у 19 из 31 (61,3%; 95% ДИ 43,8-76,3), в когорте Б – у 34 из 99 (34,3%; 95% ДИ 25,7-44,1); $p = 0,01$. При этом анемия средней тяжести регистрировалась у 3 пациентов в каждой из когорт ($p = 0,2$).

Медианный уровень общего белка в когорте А составил 72 г/л (25% квартиль – 67,5; 75% квартиль – 76,4), в когорте Б – 77 г/л (25% квартиль – 72,0; 75% квартиль – 82,0). Тем не менее статистически значимых различий в частоте гипопротеинемии (уровень общего белка менее 64 г/л) у пациентов когорт А и Б не было ($p = 0,6$).

В когорте А сведения о наличии или отсутствии зависимости от ПАВ получены для 26 пациентов, из которых лишь 3 (11,5%) не имели зависимости. Остальные имели зависимость: только от алкоголя – 5 (19,2%) пациентов, только от наркотиков – 7 (26,9%), от алкоголя и наркотиков – 11 (42,3%). Среди 75 пациентов когорты Б, у которых были сведения о наличии или отсутствии зависимости от ПАВ, 22 (29,3%) пациента не имели никакой зависимости, имели зависимость только от алкоголя 20 (26,7%), только от наркотиков – 22 (29,3%), от алкоголя и наркотиков – 11 (14,7%) пациентов.

Доля лиц БОМЖ в когорте А составила 16,7% (95% ДИ 6,7-35,9), в когорте Б – 3,0% (95% ДИ 1,0-8,5).

Установлено, что предиктором летального исхода является индекс массы тела. Значение этого пара-

Таблица 3. Данные, включенные в анализ потенциальных предикторов летального исхода пациентов с ТБ-Р/ВИЧ на первом и втором этапах исследования

Table 3. Data included in the analysis of potential predictors of lethal outcome in patients with TB-R/HIV during the first and second stages of the study

Признак	Статистическая значимость различий параметра, p	Параметр чувствительности
Возраст	0,4	-
Пол	0,8	-
Индекс массы тела	0,001	1,6
Регистрационная группа	0,05	2,7
Приверженность к лечению	0,2	-
Число CD4 ⁺ лимфоцитов	0,001	1,5
Назначение АРТ	0,8	-
Назначение ко-тримаксозола	0,2	-
Форма туберкулеза	0,3	-
Лекарственная устойчивость	0,5	-
Размер печени (по Курлову)	0,08	-
Уровень гемоглобина, г/л	0,03	1,2
Общий белок	0,006	1,5
Наличие гепатита	0,1	-
Наличие зависимости от ПАВ	0,02	3,1
Отсутствие места жительства	0,05	6,0

Примечание: жирный шрифт – p менее 0,05

метра менее 19,0 (50% квартиль в когорте А близко к 75% квартилю в когорте Б) должно насторожить врача в отношении высокой вероятности летального исхода.

Случаи лечения после прерывания курса химиотерапии статистически значимо чаще встречались в когорте А, чем в когорте Б ($p = 0,005$).

Вопреки исследованиям Д. С. Пономарева и др. [2], у пациентов с ТБ-Р/ВИЧ параметр «количество $CD4^+$ лимфоцитов» оказался высокосignификантным; число $CD4^+$ Т-лимфоцитов ниже 100 является прогностически крайне неблагоприятным признаком, который в когорте Б (пациенты, прожившие более года), встречался только у 5% пациентов. Это согласуется с данными О. Г. Ивановой и др. [1] о том, что наличие выраженных признаков иммунодефицита является одним из предикторов прогрессирования туберкулеза.

Вопреки данным исследования [8], в нашем исследовании наличие вирусных гепатитов В и С (даже при суммировании их с неуточненными гепатитами) не ассоциировано с более высоким риском летального исхода. Возможно, это связано с высокой распространенностью гепатитов среди пациентов с ТБ-Р/ВИЧ (у 101/130 (77,7%); 95% ДИ 69,8-84,0).

В отличие от результатов исследования [9], статистически значимого влияния лекарственной устойчивости МБТ на частоту летального исхода не подтвердилось. Несмотря на то что частота ШЛУ МБТ в когорте А составила 38,7% по сравнению с когортой Б (29,3%), различия между ними статистически незначимы ($p = 0,4$). Различия в структуре других видов лекарственной устойчивости МБТ также были статистически незначимыми. Отсутствие статистически значимых различий может быть связано как с относительно небольшим числом пациентов, включенных в исследование, так и с наличием возможности подбора адекватной схемы лечения даже при ШЛУ МБТ.

Отсутствие статистической значимости различий частоты разных форм туберкулеза в данном исследовании может быть связано с тем, что в нашем исследовании использована не клиническая классификация туберкулеза, как в исследовании [2], а формальное разделение случаев туберкулеза по поражению групп органов (туберкулез легких с положительным и отрицательным результатами микроскопии, туберкулез внелегочных локализаций и генерализованный туберкулез).

Более интересным представляется то, что в исследовании не подтвердилась статистически значимая связь летального исхода с размером печени, имевшая место в исследовании [2] (статистическая ошибка первого рода составила 8%). Возможно, такие различия были бы статистически значимыми при анализе выборки большего размера.

Подтвердилась выявленная в исследовании [2] значимость уровня гемоглобина (наличие анемии) в качестве предиктора летального исхода.

Несмотря на то что имеется связь уровня общего белка с летальным исходом, его использование для прогнозирования летального исхода крайне проблематично, поскольку не выявлено статистически значимых различий частоты гипопротеинемии у пациентов когорт А и Б.

В отличие от других исследований [6, 8, 9], наше исследование не подтвердило влияния на частоту летального исхода назначения АРТ. Это может быть связано с тем, что в России прием данных препаратов не является обязательным и производится без непосредственного контроля – антиретровирусные препараты выдаются пациенту для самостоятельного приема, то есть в медицинской документации фиксируется назначение антиретровирусных препаратов, но не их прием.

Также не выявлено позитивного влияния назначения ко-тримаксозола.

Более высокая доля среди умерших пациентов, имеющих наркотическую зависимость, согласуется с данными исследования [8]. При этом в нашем исследовании выявлена особенность в виде высокой доли пациентов с полизависимостью (алкоголь и наркотические вещества).

Наше исследование впервые позволило установить, что важным предиктором летального исхода является такой фактор, как отсутствие постоянного места жительства.

Влияние возрастных, гендерных факторов, а также приверженности к лечению пациентов от туберкулеза на частоту летального исхода не подтвердилось. Последнее может быть связано с тем, что достоверность информации о принятых дозах противотуберкулезных препаратов может быть недостаточно высока.

Закключение

В качестве предикторов летального исхода у больных ТБ-Р/ВИЧ могут быть использованы (в порядке убывания значимости): отсутствие места жительства (лица БОМЖ), наличие зависимости от алкоголя или наркотиков, прерывание предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии в анамнезе, низкий индекс массы тела, низкая концентрация гемоглобина, включая наличие (но не выраженность) анемии, низкое число $CD4$ Т-лимфоцитов (особенно неблагоприятный прогноз при числе менее 100 кл/мкл). Потенциальным предиктором может быть также уровень общего белка, однако критерии отбора данного признака нуждаются в уточнении.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова О. Г., Мордык А. В., Краснова Е. И. Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 3. – С. 33-43.
2. Пономарев Д. С., Стерликов С. А., Пономарев С. Б., Аверьянова Е. Л. Использование искусственной нейронной сети при моделировании прогноза у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза в местах лишения свободы // Туб. и болезни легких. – 2019. – № 5. – С. 78-79.
3. Пономарев С. Б., Русакова Л. И., Стерликов С. А., Коломиец В. М., Лисовский С. Н. Гендерные особенности туберкулеза в пенитенциарных учреждениях // Вестник Академии наук Молдовы. Медицина. – 2019. – № 3 (63). – С. 78-82.
4. Стерликов С. А., Галкин В. Б., Русакова Л. И., Малиев Б. М., Комкова М. А., Ашенова Г. Ж., Подгайная О. А., Юхнова Е. А., Милютин П. А., Овсянкина О. В. Исходы лечения больных ТУ-ТБ/ВИЧ, МЛУ-ТБ/ВИЧ и ШЛУ-ТБ/ВИЧ // ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения: издание второе. – С. 57-59.
5. Chem E.D., Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 723, № 19. – P. 367. DOI: 10.1186/s12879-019-4317-4.
6. Isaakidis P., Casas E. C., Das M., Tseretpoulou X., Ntzani E. E., Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – № 19. – P. 969-978.
7. Lihatchi L., Tudose C., Pele I., Dede M., Ibraim L. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and HIV co-infection in Romania // Eur. Respir. J. – 2011. – № 38. – p. 1934.
8. Magis-Escurra C., Günther G., Lange C., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicoat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., Lange W., Leimane V., McLaughlin A., Muylle I., Polcová V., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., Leth F. Treatment outcomes of MDR-TB and HIV co-infection in Europe // Eur. Respir. J. – 2017. – № 49: 1602363; DOI: 10.1183/13993003.02363-2016.
9. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovdsky C., Werner L., Master I., Horsburgh C. R. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // Emerg. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 416-424. DOI: 10.3201/eid1903.120998.

REFERENCES

1. Ivanova O.G., Mordyk A.V., Krasnova E.I. Risk factors of unfavorable outcome in patients with HIV-associated tuberculosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2019, no. 3, pp. 33-43. (In Russ.)
2. Ponomarev D.S., Sterlikov S.A., Ponomarev S.B., Averianova E.L. Using artificial neural networks for prediction modeling in the patients with concurrent HIV infection and tuberculosis in the penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 5, pp. 78-79. (In Russ.)
3. Ponomarev S.B., Rusakova L.I., Sterlikov S.A., Kolomiets V.M., Lisovskiy S.N. Gender characteristics of tuberculosis in prisons. *Vestnik Akademii Nauk Moldovy Meditsina*, 2019, no. 3 (63), pp. 78-82. (In Russ.)
4. Sterlikov S.A., Galkin V.B., Rusakova L.I., Maliev B.M., Komkova M.A., Ashenova G.Zh., Podgaynaya O.A., Yukhnova E.A., Milyutina P.A., Ovsyankina O.V. *Iskhody lecheniya bolnykh RU-TB/VICH, MLU-TB/VICH i SHLU-TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezultaty lecheniya: izdanie vtoroe*. [Treatment outcomes for RR-TB/HIV, MDR-TB/HIV and XDR-TB/HIV patients. TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, clinical signs and treatment outcomes. 2nd edition]. pp. 57-59.
5. Chem E.D., Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 723, no. 19, pp. 367, doi: 10.1186/s12879-019-4317-4.
6. Isaakidis P., Casas E.C., Das M., Tseretpoulou X., Ntzani E.E., Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2015, no. 19, pp. 969-978.
7. Lihatchi L., Tudose C., Pele I., Dede M., Ibraim L. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and HIV co-infection in Romania. *Eur. Respir. J.*, 2011, no. 38, pp. 1934.
8. Magis-Escurra C., Günther G., Lange C., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicoat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., Lange W., Leimane V., McLaughlin A., Muylle I., Polcová V., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., Leth F. Treatment outcomes of MDR-TB and HIV co-infection in Europe. *Eur. Respir. J.*, 2017, no. 49, 1602363, doi: 10.1183/13993003.02363-2016.
9. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Kvasnovdsky C., Werner L., Master I., Horsburgh C. R. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 416-424. doi: 10.3201/eid1903.120998.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУ РО «Областной клинический центр
фтизиопульмонологии»,
344000, г. Ростов-на-Дону, Орская ул., д. 24.

Саенко Сергей Сергеевич

заведующий организационно-методическим отделом,
врач-статистик.
Тел./факс: +7 (938) 110-77-77.
E-mail: saenkosergey@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3828-4091
SPIN-код 5454-7143

Саенко Галина Ивановна

доктор медицинских наук, главный врач.
Тел./факс: +7 (938) 108-44-44.
E-mail: stb3@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology,
24, Orskaya St.,
Rostov-on-Don, 344000.

Sergey S. Saenko

Head of Statistics and Reporting Department,
Statistician Physician
Phone/Fax: +7 (938) 110-77-77.
Email: saenkosergey@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3828-4091
SPIN-code 5454-7143

Galina I. Saenko

Doctor of Medical Sciences, Head Doctor.
Phone/Fax: +7 (938) 108-44-44.
Email: stb3@mail.ru

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, заместитель руководителя
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в Российской Федерации
по программному мониторингу.

127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Тел./факс: +7 (495) 618-22-10.

E-mail: Sterlikov@list.ru

ORCID 0000-0001-8173-8055

SPIN-код 8672-4853

Sergey A. Sterlikov

Federal Research Institute for Health Organization
and Informatics,
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Federal
Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission
in the Russian Federation within Program Monitoring.

11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.

Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.

Email: Sterlikov@list.ru

ORCID 0000-0001-8173-8055

SPIN-code 8672-4853

Поступила 15.08.2019

Submitted as of 15.08.2019



Диагностика и лечение туберкулеза печени у онкологической больной

О. В. ВЕЛИКАЯ¹, О. С. МАРТЫШОВА¹, О. Н. ЧУПИС²

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

²КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой», г. Воронеж, РФ

Представлен клинический случай диагностики и успешного лечения туберкулеза печени у пациентки 55 лет, имеющей I группу инвалидности по онкологическим заболеваниям (острый миелобластный лейкоз, состояние после мастэктомии по поводу рака). Диагностика туберкулеза печени осуществлена в результате биопсии печени после выявления очаговых изменений во время МСКТ.

Ключевые слова: туберкулез печени, диагностика, биопсия печени, онкологические заболевания

Для цитирования: Великая О. В., Мартышова О. С., Чупис О. Н. Диагностика и лечение туберкулеза печени у онкологической больной // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 51-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-51-53>

Diagnostics and treatment of liver tuberculosis in a cancer patient

O. V. VELIKAYA¹, O. S. MARTYSHOVA¹, O. N. CHUPIS²

¹Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Voronezh Regional Clinical TB Dispensary named after N. S. Pokhvisneva, Voronezh, Russia

The article describes a clinical case of diagnosis and successful treatment of liver tuberculosis in a 55-year-old female patient who has disability status (Group 1) due to cancer (acute myeloblastic leukaemia and mastectomy due to cancer in the past). Liver tuberculosis was diagnosed as a result of liver biopsy after focal changes had been detected by MSCT.

Key words: liver tuberculosis, diagnostics, liver biopsy, cancer

For citations: Velikaya O.V., Martyshova O.S., Chupis O.N. Diagnostics and treatment of liver tuberculosis in a cancer patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 51-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-51-53>

Для корреспонденции:

Великая Ольга Викторовна
E-mail: vgma-velikaya@yandex.ru

Correspondence:

Olga V. Velikaya
Email: vgma-velikaya@yandex.ru

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 55 лет, жительница Воронежской области.

В 2014 г. у больной диагностирован рак правой молочной железы (T2N1M0) и проведены мастэктомия справа и 4 курса химиотерапии (ХТ). Установлена I группа инвалидности по онкологическому заболеванию. При диспансерном обследовании у онколога в декабре 2016 г. выявлены отклонения в общем анализе крови. Больная госпитализирована в гематологическое отделение областной больницы 9 января 2017 г., где после дообследования установлен диагноз: острый миелобластный лейкоз (первая атака – 8 января 2017 г.), вариант M1/M2, костно-мозговая ремиссия. По поводу данного заболевания пациентка получила два курса ХТ, последний – в октябре 2017 г.

При проведении МСКТ от ноября 2017 г. обнаружены множественные гиподенсные образования печени (рис., слева), выполнена их биопсия. При гистологическом исследовании – морфологическая картина гранулематозного некротического воспаления печени. С подозрением на туберкулез печени пациентка переведена в противотуберкулезный диспансер. При поступлении в Воронежский областной противотуберкулезный диспансер

Изолированный туберкулез печени диагностируется редко, имеются единичные описания [6], он встречается в виде очагового поражения и в некоторых случаях может поражать анатомическую долю [2]. Чаше специфическое поражение печени является проявлением диссеминированного процесса [4]. В конце XX в. туберкулезные изменения печени и селезенки диагностировали у 22% умерших от туберкулеза легких и у 5,8-10,7% больных с абдоминальными локализациями туберкулеза [2, 3]. Внелегочный туберкулез преимущественно наблюдается у лиц молодого и работоспособного возраста, что имеет социальное и демографическое значение [4].

Значительное увеличение частоты туберкулеза печени отмечено у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися иммунодефицитом [1, 5, 6]. Диагностика туберкулеза у онкологических больных чрезвычайно трудна и актуальна в силу роста онкологической заболеваемости населения и увеличения частоты выявления сочетанной патологии (онкология и туберкулез) [7-9]. Улучшились возможности медицинских организаций по использованию инструментальных методов обследования пациентов с патологией печени. Приводим клиническое наблюдение диагностики туберкулеза печени у онкологической больной.

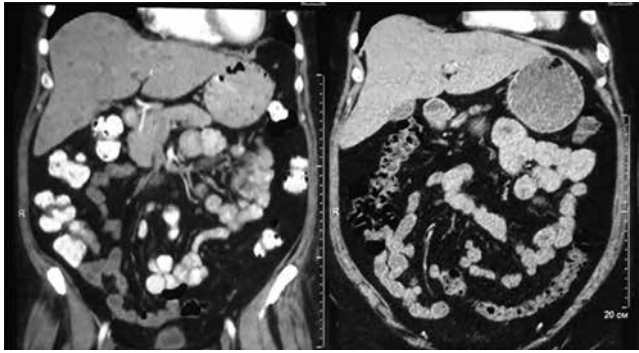


Рис. Пациентка Ф. МСКТ органов брюшной полости в динамике: слева – от 14 ноября 2017 г., справа – от 12.03.2018 г. Описание в тексте

Fig. Female patient F. Changes in abdomen MSCT: on the left – as of November 14, 2017, on the right – as of March 12, 2018. Described in the text

им. Н. С. Похвисневой 20 декабря 2017 г. пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, потливость, сухой кашель в утренние часы.

Из анамнеза известно, что наследственность по заболеваниям органов дыхания неотягощена. Контакт с больными туберкулезом не установлен. Флюорографическое исследование органов дыхания проходит ежегодно. Проживает одна на даче с частичными коммунальными удобствами. Курила 30 лет, в течение последнего года не курит.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное, нормостенического телосложения, повышенного питания. Кожные покровы бледные. Грудная клетка правильной формы, безболезненная при пальпации. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Аускультативно дыхание жесткое, по всем легочным полям – сухие разнокалберные хрипы. Перкуторно – ясный легочный звук. Пульс 80 уд/мин, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий безболезненный при пальпации. Край печени пальпируется по краю реберной дуги. По результатам лабораторного обследования выявлено повышение СОЭ до 19 мм/ч. При исследовании мокроты трехкратно методом люминесцентной микроскопии и при однократном посеве на плотные питательные среды микобактерии туберкулеза (МБТ) не выявлены, ДНК МБТ в мокроте при однократном исследовании не выделена.

При фиброгастродуоденоскопии установлен: гастрит с очаговой атрофией слизистой, полип 1-го типа двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс.

Проведены консультации гематологом и онкологом. Диагноз: острый миелобластный лейкоз, вариант M1/M2, костно-мозговая ремиссия (09.2017 г. после 1 курса). Состояние после двух курсов радиохимиотерапии (РХТ). Рак правой молочной железы, состояние после комбинированного лечения в 2014 г. (мастэктомия, лимфодиссекция, 4 курса РХТ).

При МСКТ органов грудной клетки от 17.01.2018 г.: в С1 правого легкого – мелкий очаг фиброзного характера, в нижней доле правого легкого – единичный мелкий кальцинат, участки линейного фиброза в нижних долях обоих легких, лимфатические узлы не увеличены, средостение структурно не смещено, трахея и бронхи до 4 хорошо прослеживаются, плевральные полости свободны, диафрагма расположена обычно, контуры ее четкие, ровные, сердце обычно расположено, камеры нормальных размеров, грудной отдел аорты без особенностей.

Изменение в печени расценено как туберкулез печени, по поводу чего получила противотуберкулезную ХТ по III режиму. Фаза интенсивной терапии: изониазид – 0,6 г; рифампицин – 0,6 г; пиразинамид – 2,0 г 90 доз; фаза продолжения лечения: изониазид – 0,6 г; рифампицин – 0,6 г; пиразинамид – 2,0 г 150 доз.

После 5 мес. противотуберкулезной терапии (16.05.2018 г.) проведена МСКТ печени: многочисленные гиподенсные очаговые тени в печени перестали четко определяться, биллобарный размер печени на уровне ворот 230 мм, вертикальный размер правой доли по срединно-ключичной линии – 156 мм, вертикальный размер левой доли – 64 мм, контуры ее ровные, четкие, структура паренхимы однородная, плотность не изменена, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, желчный пузырь обычных размеров, стенки не утолщены, контуры его ровные, четкие, содержимое однородное. Заключение: туберкулез печени в фазе рассасывания (рис., справа).

При выписке из стационара 15 ноября 2018 г. рекомендовано диспансерное наблюдение специалистом по внелегочному туберкулезу, гематологом, онкологом, терапевтом в поликлинике по месту жительства. Пациентка наблюдается и в противотуберкулезном диспансере с диагнозом: клиническое излечение туберкулеза печени МБТ(–) без остаточных изменений, III группа учета. Остаточные изменения спонтанно излеченного туберкулеза легких в виде фиброза и единичного кальцината.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует случай своевременной диагностики туберкулеза печени у пациентки со злокачественными новообразованиями различных систем. На фоне онкологической патологии и снижения реактивности организма при ХТ туберкулез печени протекал без клинических проявлений и был выявлен при очередном плановом обследовании по поводу онкогематологического заболевания. Наличие образований в печени и фиброза с единичным кальцинатом в легких (по данным МСКТ) насторожило врачей. Проведение биопсии печени с последующим гистологическим исследованием позволило своев-

ременно поставить диагноз «туберкулез печени». Однако необходимое инструментальное исследование будет осуществлено только тогда, когда вра-

чом своевременно и правильно будут выявлены и интерпретированы анамнестические, клинические и рентгенологические данные.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнова Д. Д., Умбетова К. Т., Пархоменко Ю. Г., Тишкевич О. А., Волчкова Е. В., Пак С. Г. Трудности дифференциальной диагностики мезаденитов у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. - 2018. - Т. 10, № 3. - С. 61-69.
2. Ахмедов С. М., Сафаров Б. Дж., Саидмуралов А. С., Табаров З. В., Мансуров В. Х. Диагностика и хирургическое лечение туберкулеза печени // Здравоохранение Таджикистана. - 2016. - № 1. - С. 5-11.
3. Барканова О. Н., Калуженина А. А., Гагарина С. Г., Попкова Н. Л. Вопросы клиники и диагностики туберкулеза печени и селезенки // Лекарственный вестник. - 2015. - № 2. - С. 43-47.
4. Внегочный туберкулез: руководство для врачей / под ред. Н. А. Браженко. - СПб: СпецЛит, 2013. - 395 с.
5. Матиевская Н. В., Цыркунов В. М., Прокопчик Н. И., Пашко А. Ю. Туберкулезное поражение печени у больной ко-инфекцией (ВИЧ-НСВ) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2009. - № 1. - С. 129-131.
6. Серова Т. В., Гавришук Т. А., Афонина Г. В. Трудности диагностики изолированного туберкулеза печени // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 8. - С. 66-68.
7. Слогоцкая Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 11. - С. 46-58.
8. 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. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
9. Стогова Н. А. Туберкулезный плеврит у больных раком молочной железы: три клинических наблюдения // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 10. - С. 48-52.

REFERENCES

1. Arutyunova D.D., Umbetova K.T., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A., Volchkova E.V., Pak S.G. Difficulties in the differential diagnosis of mesadenitis in patients with HIV infection. *Journal Infektologii*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 61-69. (In Russ.)
2. Akhmedov S.M., Safarov B.Dzh., Saidmuralov A.S., Tabarov Z.V., Mansurov V. Kh. Diagnostics and surgery treatment of liver tuberculosis. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*, 2016, no. 1, pp. 5-11. (In Russ.)
3. Barkanova O.N., Kaluzhenina A.A., Gagarina S.G., Popkova N.L. Questions about symptoms and diagnostics of spleen and liver tuberculosis. *Lekarstvenny Vestnik*, 2015, no. 2, pp. 43-47. (In Russ.)
4. *Vnelegochny tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Extrapulmonary tuberculosis. Doctors' guidelines]. N.A. Brazhenko, eds., St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2013, 395 p.
5. Matievskaya N.V., Tsyrcunov V.M., Prokopchik N.I., Pashko A.Yu. Liver tuberculosis in co-infected patients (HIV-HCV). *Vestnik Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2009, no. 1, pp. 129-131. (In Russ.)
6. Serova T.V., Gavrischuk T.A., Afonina G.V. Difficulties in diagnostics of isolated liver tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 8, pp. 66-68. (In Russ.)
7. Slogotskaya L.V., Sinityn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-58. (In Russ.)
8. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basanova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatrya*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
9. Stogova N.A. Tuberculosis pleurisy in breast cancer patients: three clinical cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 48-52. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Великая Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: vgma-velikaya@yandex.ru

Мартышова Ольга Сергеевна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: martyshovaolga@mail.ru

Чупис Ольга Николаевна

КУЗ ВО «ВОКПТД им. Н. С. Похвисневой»,
заведующая диспансерным отделением 1.
394068, г. Воронеж,
ул. Шишкова, д. 58.
E-mail: onchu58@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.

Olga V. Velikaya

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor, Head of Phthisiology Department.
Email: vgma-velikaya@yandex.ru

Olga S. Martyshova

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiology Department.
Email: martyshovaolga@mail.ru

Olga N. Chupis

Voronezh Regional Clinical TB Dispensary
named after N.S. Pokhvisneva,
Head of Dispensary Department no. 1.
58, Shishkova St., Voronezh, 394068.
Email: onchu58@mail.ru



Аутоиммунная составляющая в этиологии саркоидоза

А. А. СТАРШИНОВА¹, А. М. МАЛКОВА², Ю. С. ЗИНЧЕНКО³, Н. Ю. БАСАНЦОВА^{2,3}, Д. А. КУДЛАЙ⁴, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

³ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор 60 источников литературы из международных и российских баз данных (PubMed, Web of Science, Elsevier) с 1960 по 2018 г. по ключевым словам «саркоидоз», «аутоиммунные реакции», «антитела», «HLA-генотип», характеризующим саркоидоз как аутоиммунное заболевание. Сведения распределены по разделам: роль триггерных факторов; клинические проявления и сочетание с аутоиммунными заболеваниями; иммуногенетическая предрасположенность; особенности клеточного иммунного ответа; гуморальный иммунный ответ; иммуносупрессивная терапия.

Ключевые слова: саркоидоз, аутоиммунное заболевание, этиология

Для цитирования: Старшинова А. А., Малкова А. М., Зинченко Ю. С., Басанцова Н. Ю., Кудлай Д. А., Яблонский П. К. Аутоиммунная составляющая в этиологии саркоидоза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 54-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-54-62>

Autoimmune component in the etiology of sarcoidosis

A. A. STARSHINOVA¹, A. M. MALKOVA², YU. S. ZINCHENKO³, N. YU. BASANTSOVA^{2,3}, D. A. KUDLAY⁴, P. K. YABLONSKIY^{2,3}

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

⁴NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a review of 60 publications from international and Russian databases (PubMed, Web of Science, and Elsevier) from 1960 to 2018 with the keywords "sarcoidosis," "autoimmune reactions," "antibodies," and "HLA-genotype" characterizing sarcoidosis as an autoimmune disease. The information is divided into sections: the role of triggers, clinical manifestations and combination with autoimmune diseases, immunogenetic predisposition, features of cellular immune response, humoral immune response, and immunosuppressive therapy.

Key words: sarcoidosis, autoimmune disease, etiology

For citations: Starshinova A.A., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Kudlay D.A., Yablonskiy P.K. Autoimmune component in the etiology of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 54-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-54-62>

Для корреспонденции:

Старшинова Анна Андреевна
E-mail: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Correspondence:

Anna A. Starshinova
Email: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Проблема поиска этиологического фактора саркоидоза остается актуальной до настоящего времени.

Гипотезы об этиологии саркоидоза можно разделить на два основных направления: инфекционное и аутоиммунное. С 70-х годов прошлого столетия схожесть клинико-рентгенологической симптоматики саркоидоза и туберкулеза послужила причиной проведения поиска возможного инфекционного возбудителя саркоидоза. Доказать связь туберкулеза и саркоидоза пытались многие исследователи, обосновывая это выявлением у больных саркоидозом либо фрагментов ДНК микобактерий, либо антител к *Mycobacterium tuberculosis*. Однако роль микобактерий туберкулеза как этиологического фактора саркоидоза в настоящее время не подтверждена, но продолжается изучение влия-

ния их в качестве одного из триггерных факторов, запускающих механизм аутоиммунного воспаления [2, 15].

Сегодня теория аутоиммунного генеза саркоидоза является одной из основных. Триггерным фактором, запускающим аутоиммунное воспаление, могут быть инфекционный агент, вакцины и неорганические вещества, которые в условиях стресса и/или генетической предрасположенности (в том числе к аутоиммунной патологии) приводят к развитию саркоидной реакции и саркоидоза [52].

Цель обзора: представить данные источников литературы, свидетельствующих об аутоиммунной составляющей в этиологии саркоидоза.

Материалы: статьи и обзоры из международных и Российских баз данных (PubMed, Web of Science, Elsevier) с 1960 по 2018 г. по ключевым словам «сар-

коидоз», «аутоиммунные реакции», «антитела», «HLA-генотип», характеризующим саркоидоз как аутоиммунное заболевание.

Всего 60 источников.

В рамках одной из концепций, объясняющих развитие аутоиммунного процесса, может быть рассмотрен аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА), диагностические критерии которого были опубликованы в 2011 г. профессором Y. Shoenfeld [3, 51]. Согласно основным принципам диагностики аутоиммунных заболеваний (впервые были представлены Е. Witebsky (1957 г.) и дополнены N. R. Rose и С. Bona (1993 г.) [45]), данный синдром подразумевает развитие заболеваний под воздействием адьювантов у генетически предрасположенных лиц, что подтверждается формированием аутоантител и характерными для аутоиммунного воспаления нарушениями иммунного ответа.

Проведен анализ литературы для оценки аспектов развития саркоидоза, характерных для аутоиммунных заболеваний по следующим разделам: роль триггерных факторов; клинические проявления и сочетание с аутоиммунными заболеваниями; иммуногенетическая предрасположенность; особенности клеточного иммунного ответа; гуморальный иммунный ответ; иммуносупрессивная терапия.

Роль триггерных факторов

В качестве триггерных факторов, согласно результатам исследований Y. Shoenfeld et al., могут выступать силикон, компоненты вакцин, кожные наполнители из арсенала пластической хирургии (соединения гиалуроновой кислоты, акриламид и метакрилаты), зубная амальгама и другие ксенобиотики и поллютанты, включая широко применяемые в медицине материалы, такие как металлические имплантаты и др. [51, 60].

Одним из значимых триггеров, ассоциированных с развитием аутоиммунных заболеваний, оказался силикон [37]. Данный материал, считаясь биологически инертным, широко используется в производстве грудных имплантов, шунтов для пациентов с гидроцефалией, катетеров, а также в ринопластике и создании искусственных суставов. При этом показано, что в месте введения силиконовых имплантов у пациентов возможно формирование гигантоклеточных гранул с возникновением характерных для аутоиммунного воспаления клинических симптомов [18, 60]. В исследовании А. Watad при сравнении 24 651 пациента с силиконовыми имплантами и 98 604 пациентов без инородных тел в организме показал повышение риска аутоиммунных заболеваний (ОШ 1,21; 95%-ный ДИ 1,17-1,26), при этом наиболее выраженные ассоциации были выявлены с саркоидозом, синдромом Шегрена и системной склеродермией [57]. При удалении силиконовых имплантов проявления, характерные для синдрома АСИА, значительно снизились у 60-80% пациентов [12].

Неорганическая пыль также является фактором окружающей среды, влияющим на уровень заболеваемости саркоидозом [25]. При изучении состава неорганической пыли, возникшей после катастрофы во Всемирном торговом центре в Нью-Йорке, было обнаружено, что она состояла в основном из компонентов бетона, а также гипса, ангидрита (безводного сульфата кальция) и стекловолокна и вызывала заболевание у спасателей. Полученные данные позволили подтвердить влияние неорганических триггеров на развитие саркоидоза (силикатов, талька и других), которые описаны ранее в ряде клинических случаев как факторы развития саркоидоза [16].

Имеются данные о воздействии краски в тонере принтера или копира на развитие саркоидоза при длительном контакте или при работе на печатных производствах. Например, С. Armbruster et al. наблюдали 39-летнего некурящего человека, у которого после 18 мес. работы в газетном агентстве выявлены внутригрудная лимфаденопатия и диссеминированные изменения в легких [11]. При гистологическом исследовании биоптатов легких и лимфатических узлов обнаружены эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза, кроме того, при дополнительном исследовании в биоптатах выявлены микрочастицы пыли тонера.

Ущерб здоровью и болезни, вызванные выбросами от лазерных принтеров и копировальных аппаратов, представлены в работе U. Ewers и D. Nowak [23]. Диаметр частиц тонера составляет от 2 до 10 мкм, при вдыхании они осаждаются преимущественно в трахеобронхиальной и альвеолярной областях. Черные тонеры содержат сажу или железную окалину как пигменты, в состав цветных тонеров входят органические пигменты. Кроме того, тонеры содержат такие добавки, как воск и силикат, положительная связь которых с развитием саркоидоза неоднократно рассматривалась ранее.

Согласно данным, полученным при исследовании АСИА-синдрома у больных саркоидозом, отмечено, что у больных саркоидозом развитие заболевания ассоциировано со стрессом в течение 2 лет до развития заболевания в 84,4% случаев и профессиональным контактом с триггерными факторами в 65,5%, при этом наибольшее значение имел контакт с красителями в тонере принтера (25,8%) [3].

Показана роль *Propionibacterium acnes* и *Mycobacterium tuberculosis* в качестве триггеров развития саркоидоза [21]. Обнаружен генетический материал этих бактерий в саркоидных гранулемах и бронхоальвеолярной жидкости пациентов, а также показана активация периферических мононуклеаров в ответ на микобактериальные антигены, что может свидетельствовать о сформированном иммунном ответе [56]. Влияние микобактерий на развитие саркоидных гранул показано на животных моделях (крысы линии Lewis и мыши линии C57BL/6) [28].

Клинические проявления и сочетание с аутоиммунными заболеваниями

Саркоидоз может быть бессимптомным или иметь многообразные проявления. Большинство пациентов не предъявляют жалоб, и в таких случаях выявление заболевания происходит обычно при плановом рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. У трети пациентов наблюдаются общие симптомы, проявляющиеся лихорадкой, потерей массы тела, усталостью. До 50% больных отмечают легочные симптомы, такие как сухой кашель, одышка, боли в груди [5, 49, 59].

Для саркоидоза характерны также варианты острого течения заболевания: синдром Лефгрена, проявляющийся двусторонней внутригрудной лимфаденопатией средостения, нодулярной эритемой, лихорадкой, полиартритом, увеитом, высоким процентом полного обратного развития без специфической терапии, и синдром Хеерфорда – Вальденстрема, для которого характерны увеит, паротит, лихорадка и паралич лицевого нерва [11, 22].

Среди внелегочных проявлений заболевания наиболее часто описывают повреждения суставов и мышц – 15-25%, проявляющиеся артралгией, артритом, периартритом, острым, нодулярным миозитом и хронической миопатией [49].

В некоторых исследованиях приводят данные о сочетании саркоидоза и анкилозирующего спондилита. При иммуногенотипировании эти пациенты имели генотип HLA-B27, характерный для спондилоартритов, а саркоидоз развивался на фоне спондилоартрита с появлением изменений в легких [58].

Приведены описания случаев сочетания системной красной волчанки (СКВ) и саркоидоза. Обычно первичной являлась волчанка, на фоне которой появлялась симптоматика поражения легких, кожи с обнаружением неказеозных гранул в биоптате. Это позволило предположить общий патогенез саркоидоза и СКВ, учитывая также схожесть некоторых лабораторных показателей: при обеих патологиях появляются антинуклеарные антитела (при саркоидозе были выявлены у 30%), наблюдается нарушение соотношения Т- и В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия [32, 58].

Согласно американско-европейским критериям 2002 г. [54], такие патологии, как саркоидоз и синдром Шегрена, должны взаимоисключаться, есть данные, что у многих пациентов обнаруживали признаки обоих заболеваний, а именно: эпителиоидные гранулемы в различных органах, а также anti-Ro- и anti-La-антитела, поражение слезных и слюнных желез [50].

Опубликованы работы по сочетанию первичного билиарного цирроза и саркоидоза. У пациентов обнаруживали неказеозные гранулемы как в легких, так и в печени, а также антимитохондриальные антитела [24, 36, 53].

К редким случаям можно отнести сочетание саркоидоза с болезнью Крона, антифосфолипидным синдромом, идиопатическим фиброзом легких [32].

Иммуногенетическая предрасположенность к развитию

Генотипы HLA ассоциированы со многими аутоиммунными заболеваниями. Для саркоидоза обнаружено множество характерных HLA, кодирующих как молекулы первого (некоторые изоформы HLA-A и -B), так и второго классов (некоторые изоформы HLA-DPB1, -DQB1, -DRB1, -DRB3) [47]. Специфичные HLA-генотипы определены для различных форм саркоидоза, спектра поражаемых органов, этнических особенностей [10, 26, 46]. Также показано, что носители HLA-DRB1*04/*15 аллелей более склонны к развитию саркоидоза сердечно-сосудистой системы, а HLA-DRB1*04 аллелей более подвержены развитию увеита [33]. Аллели HLA-DRB1*03 и HLA-DQB1*0201 связаны с развитием синдрома Лефгрена, в то время как аллели HLA-DRB1*15 и HLA-DQB1*0601 – с хроническим саркоидозом [10].

Наличие аллеля HLA-DRB1*11:01 повышало риск заболевания саркоидозом как у европеоидных, так и афроамериканских носителей, тогда как HLA-DRB1*12:01/15:03 более характерен для представителей афроамериканцев, а HLA-DRB1*15:01/04:01 – для представителей европеоидной расы. Генотип HLA-DRB1*03:01 для европейцев является предрасполагающим фактором развития саркоидоза, в то время как для афроамериканцев он имеет протективное значение [46].

Среди HLA-генов третьего типа показана связь с саркоидозом следующих генов: *BTNL2*, *C4*, *C6orf10*, *HSPA1L*, *LTA*, *NOTCH4*, *TAP2*, *TNF* и *VEGF* [19, 26]. Данные гены участвуют во многих клеточных процессах и играют важную роль на всех стадиях воспаления. Например, продуктами гена *NOTCH4* являются белки Notch-семейства, контролирующие деление клетки во время роста, дифференциации, апоптоза и регулирующие Т-клеточный иммунный ответ. Обнаружено, что ген *NOTCH4* ассоциирован с развитием ряда аутоиммунных заболеваний (системной склеродермии, волчанки новорожденных, рассеянного склероза) [35]. Однако роль в патогенезе саркоидоза данного гена изучена недостаточно.

Особенности клеточного иммунного ответа

В патогенезе аутоиммунных заболеваний основную роль играет Т-клеточный иммунитет, представленный Т-хелперами (Th) 1, 2, 17-го типов, регуляторными Т-клетками, а также Т-киллерами. Считается, что нарушение соотношения Th17, стимулирующих иммунный ответ, и Т-регуляторных (Treg) клеток, которые являются супрессорами иммунных реакций, может привести к формированию аутоиммунного воспаления, которое характеризуется наличием аутоантиген специфичных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела [29].

В различных исследованиях у пациентов с саркоидозом обнаружены нарушения Т- и В-клеточного

иммунного ответа [42]. Однако точный патогенез заболевания до сих пор не известен. Считается, что триггерным фактором развития воспаления при саркоидозе является контакт чужеродного антигена с антигенпрезентирующими клетками, после чего происходит активация Т- и В-лимфоцитов, которые мигрируют в очаг воспаления. Из-за длительной персистенции антигена макрофаги претерпевают эпителиоидную дифференцировку, в очаг постоянно мигрируют лимфоциты, происходит формирование гранулемы [11, 49].

В центральной части подобных гранул преобладают макрофаги или образовавшиеся в результате их слияния многоядерные гигантские клетки и CD3⁺CD4⁺ Т-хелперы, тогда как в периферической части гранулем – цитотоксические CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки, фибробласты и В-лимфоциты [27, 49].

Ведущая роль тканевых макрофагов в формировании гранул при саркоидозе легла в основу так называемой «Th1-парадигмы» иммунопатогенеза данного заболевания, основанной на ведущей роли интерферона-гамма (IFN-γ) и Т-хелперов 1-го типа как основных продуцентов данного цитокина, необходимого для активации макрофагов, индукции и поддержания воспалительных процессов в тканях за счет «хронической» активации макрофагов [14, 30]. Помимо IFN-γ происходит синтез и других провоспалительных цитокинов, таких как ядерный фактор «каппа би» (NF-κB), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкин-1 (IL-1) [43]. Данное обстоятельство позволяло рассматривать саркоидоз в первую очередь как инфекционное заболевание. Вместе с тем описание принципиально новой популяции Т-хелперов – Th17, а также ее отдельного высокоспециализированного подтипа – Th1/Th17 или Th17.1-клеток, способных к продукции как IFN-γ, так и IL-17A одновременно, позволило предполагать аутоиммунную природу саркоидоза [27]. В ряде исследований обнаружено повышение уровня Th17.1-клеток и продуцируемых ими провоспалительных цитокинов в периферической крови и составе жидкости бронхоальвеолярного лаважа больных саркоидозом [7, 31]. Увеличение содержания этих клеток как в периферической крови, так и непосредственно в очаге воспалительной реакции отмечено в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний, например синдрома Шегрена [39], ревматоидного артрита [40, 41], рассеянного склероза [20], сахарного диабета [44].

Взаимосвязи между наличием определенных аллелей МНС I класса, например HLA-B*08 и HLA-B*14, у некоторых больных саркоидозом косвенно указывают на участие CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в развитии воспалительного ответа [43]. Более того, цитотоксические Т-лимфоциты наравне с Th эффективно продуцируют ключевые провоспалительные цитокины (TNF-α и IFN-γ), обеспечивая их высокую концентрацию в местах формирования

гранул, что способствует активации макрофагов и привлечению дополнительных клеток [42]. Роль CD8⁺ Т-лимфоцитов в образовании гранул при саркоидозе остается мало изученной, что не мешает длительное время рассматривать данную популяцию клеток в качестве перспективной терапевтической мишени при лечении саркоидоза [6].

Данные литературы, посвященные анализу CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом, указывают на увеличение уровня зрелых эффекторных клеток субпопуляций, таких как EM и особенно TEMRA [31]. При этом на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов больных саркоидозом возрастал уровень экспрессии таких эффекторных молекул, как CD56 и CD57, появление которых тесно связано с накоплением перфорина и гранзима в составе цитоплазматического компартмента [6].

Одним из главных критериев аутоиммунного заболевания является наличие аутоантиген-специфичных Т-лимфоцитов. В 2012 г. группа Н. Ahmadzai описала активацию периферических мононуклеаров с последующим выбросом различных цитокинов после стимуляции аутоантигенами (виментином, лизил-т-РНКсинтетазой) [8]. При изучении строения рецепторов вычислена структура белка, совпадающая со строением виментина, представляемого антиген-презентирующими клетками HLA-DRB1.03 [55].

Гуморальный иммунный ответ

О роли гуморального звена иммунитета в патогенезе саркоидоза могло бы свидетельствовать наличие поликлональной гипергаммаглобулинемии в сыворотке крови пациентов, однако в других исследованиях это не подтверждено [13]. С использованием гистологических методов при анализе субпопуляционного состава клеток, формирующих гранулемы, показано накопление В-клеток в очагах повреждения легких [49].

Использование анти-В-клеточной терапии (антитела против CD20, ритуксимаба) при лечении саркоидоза приводило к клиническому улучшению, что позволяет предполагать участие как «наивных» В-клеток, так и В-клеток памяти в патогенезе заболевания [48].

В 2014 г. группа S. Kobak у пациентов с саркоидозом начала изучение антител, специфичных для ревматоидного артрита. Из 42 пациентов с саркоидозом только у 7 концентрация ревматоидного фактора была повышена, у 2 из них обнаружены антитела к цитруллинированным циклическим пептидам. Антиядерные антитела выявлены у 12 пациентов. Однако из-за низкой специфичности обнаруженных антител они не могут использоваться в качестве биомаркеров саркоидоза [33, 34], но могут быть косвенным свидетельством участия аутоиммунных механизмов в развитии заболевания.

Роль виментина, пептида, который присутствует в клетках соединительной ткани и участвует в

межклеточных взаимодействиях и функционировании иммунной системы, в развитии аутоиммунных заболеваний, известна давно. Возникновение аутоантител к данному белку описано в патогенезе ревматоидного артрита, СКВ и многих других заболеваний соединительной ткани [38]. Одно из первых упоминаний о виментине при саркоидозе сделано при изучении астероидных тел гигантских многоядерных клеток в гранулемах. Обнаружено, что астероидные тела состоят из нитей виментина и являются результатом агрегации нитчатых и микротрубоччатых систем центросфер, что может быть следствием локальных сдвигов жидкости и золь-гель-превращений. Авторы предположили, что такие изменения в структуре гигантских клеток могут играть роль в развитии гранул [17]. Возможная взаимосвязь виментина и развития болезни показана при изучении перекрестной реакции антимикобактериальных антител с белками телец Шауманна в гигантской клетке саркоидных гранул. В гранулемах обнаружена наибольшая интенсивность лизосомальных белков мурамидазы и CD68, а также некоторых белков цитоскелета (тубулина, десмина, виментина) [9].

Несмотря на обнаружение повышенного уровня виментина в гранулемах, в течение длительного времени не было данных об аутоиммунном ответе на этот белок. С 2007 г. J. Wahlström et al. изучали клеточный и гуморальный ответ при саркоидозе и обнаружили специфичные Т-клетки и антитела к виментину у представителей HLA-DR-B1.0301 генотипа [56].

По данным Ю. С. Зинченко и др., определенным доказательством аутоиммунной природы саркоидоза может быть формирование иммунных комплексов после индукции их стандартизированным «экстрактом здоровой легочной ткани» [4].

Иммуносупрессивная терапия

Рассматривая саркоидоз как аутоиммунное заболевание, необходимо проанализировать его лечение иммуносупрессивной терапией. Наиболее распространено применение глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолона, метилпреднизолона).

При неэффективности терапии ГКС и прогрессирующем течении болезни рекомендуется применение цитостатиков (метотрексата, лефлуномида, азатиоприна, используемых в лечении аутоиммунных

заболеваний), при котором также нет точных данных о дозах препаратов и длительности лечения [5].

Последние результаты клинических исследований по изучению эффективности лефлуномида показали, что в 83% случаев может быть получен хороший и частичный ответ на терапию с применением лефлуномида в сочетании с метотрексатом или даже в качестве монотерапии. На фоне лечения через 6 мес. достоверно чаще по сравнению с группой контроля отмечалась нормализация показателей функции внешнего дыхания и происходило улучшение внелегочных проявлений саркоидоза [1, 13, 48].

При хроническом саркоидозе, внелегочных поражениях рекомендовано использование ингибиторов TNF-α (инфликсимаба, аделиумаба, ритуксимаба). Препараты обладают различной эффективностью в зависимости от формы саркоидоза, но данных о результатах их применения еще недостаточно для разработки четкого алгоритма.

Заключение

При саркоидозе отмечается ряд признаков, характерных для аутоиммунных заболеваний. Среди них можно выделить генетическую предрасположенность и наличие взаимосвязи с HLA-генотипом (в основном с HLA-DRB1); цитотоксичность лимфоцитов при стимуляции аутоантигенами, повышение титра аутоантител, взаимосвязь с другими аутоиммунными заболеваниями, эффективность иммуносупрессивной терапии. Несмотря на то что специфичного для саркоидоза антигена на сегодняшний день не выявлено, рассматривалось несколько кандидатов, в особенности виментин.

На развитие саркоидоза могут влиять определенные триггерные факторы. Способность к самоизлечению как острых, так и подострых его форм может свидетельствовать об элиминации провоцирующего фактора и стихании аутоиммунных реакций, что было описано при синдроме АСИА. Хроническое прогрессирующее течение часто требует назначения иммуносупрессивной терапии с включением глюкокортикостероидов, цитостатиков, ингибиторов TNF-α, с возможностью рецидива при их отмене, что также характерно для течения аутоиммунных заболеваний.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А. А., Визель И. Ю. Лефлуномид как потенциальный препарат второго ряда в лечении саркоидоза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 52–58.
2. Ершов Г. А., Чурилов Л. П. О возможности аутоиммунной природы саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? // Клиническая патофизиология. – 2017. – Т. 3. – С. 77–82.

REFERENCES

1. Vigel A.A., Vigel I.Yu. Leflunomide as a potential second-line drug in the treatment of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 52–58. (In Russ.)
2. Ershov G.A., Churilov L.P. About potential autoimmune nature of sarcoidosis: which autologous antigens are involved and why? *Klin. Patofiziologiya*, 2017, vol. 3, pp. 77–82. (In Russ.)

3. Зинченко Ю. С., Басанцова Н. Ю., Старшинова А. А., Гилбурд Б., Яблонский П. К. Аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами, и саркоидоз // Медицинский альянс. – 2019. – № 3. – С. 16-21.
4. Зинченко Ю. С., Старшинова А. А., Филатов М. В., Истомина Е. В., Бурдаков В. С., Денисова Н. В., Ланда С. Б., Бурдаков В. С., Степаненко Т. А., Яблонский П. К. Аутоиммунная природа саркоидоза: определение специфических иммунных комплексов у больных саркоидозом органов дыхания // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 3. – С. 479-486.
5. Илькович М. М. (под ред.). Интерстициальные и орфанные заболевания легких. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 560.
6. Кудрявцев И. В., Лазарева Н. М., Баранова О. П., Серебрякова М. К., Сесь Т. П., Илькович М. М., Тотолян А. А. Особенности экспрессии CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами при саркоидозе // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 21. – С. 329-334.
7. Лазарева Н. М., Кудрявцев И. В., Баранова О. П., Серебрякова М. К., Сесь Т. П., Илькович М. М., Тотолян А. А. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови при саркоидозе // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 21. – С. 348-353.
8. Ahmadzai H., Cameron B., Chui J., Lloyd A., Wakefield D., Thomas P. Peripheral blood responses to specific antigens and CD28 in sarcoidosis // J. Respir. Med. – 2012. – Vol. 106, № 5. – P. 701-709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154716>.
9. Ang S. C., Moscovic E. A. Cross-reactive and species specific mycobacterium tuberculosis antigens in the immunoprofile of Schaumann bodies: a major clue to the etiology of sarcoidosis // J. Histol. histopathol. – 1996, Vol. 11, № 1. – P. 125-134.
10. Arango M., Perricone C., Kivity S., Cipriano E., Ceccarelli F., Valesini G., Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity // J. Immunol. Res. – 2017. – Vol. 65, № 1. – P. 82-98. DOI: 10.1007/s12026-016-8817-7.
11. Armbruster C., Dekan G., Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust // Lancet. – 1996. – Vol. 348, № 9028. – P. 690. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)65119-7.
12. Balk E. M., Earley A., Avendano E. A., Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review // Ann. Intern. Med. – 2016. – Vol. 164. – P. 164-175. doi:10.7326/M15-1169.
13. Baughman R. P., Lower E. E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc // Dif. Lung Dis. – 2004. – Vol. 21, № 1. – P. 43-48.
14. Belhomme N., Jouneau S., Bouzillé G., Decaux O., Lederlin M., Guillot S., Perlat A., Jégo P. Role of serum immunoglobulins for predicting sarcoidosis outcome: A cohort study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 4. – e0193122. DOI: 10.1371/journal.pone.0193122.
15. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J. J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors // Isr. Med. Assoc. J. – 2016. – Vol. 18, № 3-4. – P. 197-202.
16. Bowers B., Hasni S., Gruber B. L. Sarcoidosis in world trade center rescue workers presenting with rheumatologic manifestations // J. Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 26-27.
17. Cain H., Kraus B. Immunofluorescence microscopic demonstration of vimentin filaments in asteroid bodies of sarcoidosis. A comparison with electron microscopic findings // J. Virchows Arch B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. – 1983. – Vol. 42, № 2. – P. 213-226. DOI: 10.1007/bf02890384.
18. Cohen Tervaert J. W., Colaris M. J., van der Hulst R. R. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality // Curr. Opin. Rheumatol. – 2017. – Vol. 29. – P. 348-354. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000391.
19. Darlington P., Tallstedt L., Padyukov L., Kockum I., Cederlund K., Eklund A. et al. HLA-DRB1 alleles and symptoms associated with Peierford's syndrome in sarcoidosis // J. Eur. Respir. – 2011. – Vol. 38. – P. 1151-1157. DOI: 10.1183/09031936.00025011.
20. Denic A., Wootla B., Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis // Expert. Opin. Ther. Targets. – 2013. – Vol. 17, № 9. – P. 1053-1066. DOI: 10.1517/14728222.2013.815726.
21. Drake W. P., Dhason M. S., Nadaf M., Shepherd B. E., Vadivelu S., Hajizadeh R., Newman L. S., Kalams S. A. Cellular recognition of mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KATG peptides in systemic sarcoidosis // J. Infectimmun. – 2007. – Vol. 75. – P. 527-530 doi: 10.1007/s10875-009-9311-y.
22. Dua A., Manadan A. Images in clinical medicine. Heerfordt's syndrome, or uveoparotid fever // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 5. – P. 458. doi:10.1056/NEJMicm1303454.
23. Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Starshinova A.A., Gilburd B., Yablonskiy P.K. Autoimmune/pro-inflammatory syndrome induced by adjuvants and sarcoidosis. *Meditsinsky Alyans*, 2019, no. 3, pp. 16-21. (In Russ.)
24. Zinchenko Yu.S., Starshinova A.A., Filatov M.V., Istomina E.V., Burdakov V.S., Denisova N.V., Landa S.B., Burdakov V.S., Stepanenko T.A., Yablonskiy P.K. Autoimmune nature of sarcoidosis: the identification of specific immune complexes in patients with respiratory sarcoidosis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, vol. 3, pp. 479-486. (In Russ.)
25. Ilkovich M.M., eds., *Interstitsialnye i orfannye zabolevaniya legkikh*. [Interstitial and orphan lung diseases]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 560.
26. Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Baranova O.P., Serebryakova M.K., Ses T.P., Ilkovich M.M., Totolyan A.A. Features of CD57 expression by cytotoxic T-lymphocytes in sarcoidosis. *Rossiyskiy Immunologicheskij Journal*, 2018, vol. 12, no. 21, pp. 329-334. (In Russ.)
27. Lazareva N.M., Kudryavtsev I.V., Baranova O.P., Serebryakova M.K., Ses T.P., Ilkovich M.M., Totolyan A.A. Subpopulation of cytotoxic T-lymphocytes of peripheral blood in sarcoidosis. *Rossiyskiy Immunologicheskij Journal*, 2018, vol. 12, no. 21, pp. 348-353. (In Russ.)
28. Ahmadzai H., Cameron B., Chui J., Lloyd A., Wakefield D., Thomas P. Peripheral blood responses to specific antigens and CD28 in sarcoidosis. *J. Respir. Med.*, 2012, vol. 106, no. 5, pp. 701-709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154716>.
29. Ang S.C., Moscovic E.A. Cross-reactive and species specific mycobacterium tuberculosis antigens in the immunoprofile of Schaumann bodies: a major clue to the etiology of sarcoidosis. *J. Histol. Histopathol.*, 1996, vol. 11, no. 1, pp. 125-134.
30. Arango M., Perricone C., Kivity S., Cipriano E., Ceccarelli F., Valesini G., Shoenfeld Y. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *J. Immunol. Res.*, 2017, vol. 65, no. 1, pp. 82-98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7.
31. Armbruster C., Dekan G., Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust. *Lancet*, 1996, vol. 348, no. 9028, pp. 690, doi: 10.1016/S0140-6736(05)65119-7.
32. Balk E.M., Earley A., Avendano E.A., Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review. *Ann. Intern. Med.*, 2016, vol. 164, pp. 164-175. doi:10.7326/M15-1169.
33. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Dif. Lung Dis.*, 2004, vol. 21, no. 1, pp. 43-48.
34. Belhomme N., Jouneau S., Bouzillé G., Decaux O., Lederlin M., Guillot S., Perlat A., Jégo P. Role of serum immunoglobulins for predicting sarcoidosis outcome: A cohort study. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 4, e0193122. doi: 10.1371/journal.pone.0193122.
35. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J., Perricone C., Bizjak M., Doria A., Shoenfeld Y. sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2016, vol. 18, no. 3-4, pp. 197-202.
36. Bowers B., Hasni S., Gruber B.L. Sarcoidosis in world trade center rescue workers presenting with rheumatologic manifestations. *J. Clin. Rheumatol.*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 26-27.
37. Cain H., Kraus B. Immunofluorescence microscopic demonstration of vimentin filaments in asteroid bodies of sarcoidosis. A comparison with electron microscopic findings. *J. Virchows Arch B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 1983, vol. 42, no. 2, pp. 213-226. doi: 10.1007/bf02890384.
38. Cohen Tervaert J.W., Colaris M.J., van der Hulst R.R. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2017, vol. 29, pp. 348-354. doi: 10.1097/BOR.0000000000000391.
39. Darlington P., Tallstedt L., Padyukov L., Kockum I., Cederlund K., Eklund A. et al. HLA-DRB1 alleles and symptoms associated with Peierford's syndrome in sarcoidosis. *J. Eur. Respir.*, 2011, vol. 38, pp. 1151-1157. doi: 10.1183/09031936.00025011.
40. Denic A., Wootla B., Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Expert. Opin. Ther. Targets*, 2013, vol. 17, no. 9, pp. 1053-1066. doi: 10.1517/14728222.2013.815726.
41. Drake W.P., Dhason M.S., Nadaf M., Shepherd B.E., Vadivelu S., Hajizadeh R., Newman L.S., Kalams S.A. Cellular recognition of mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KATG peptides in systemic sarcoidosis. *J. Infectimmun.*, 2007, vol. 75, pp. 527-530 doi: 10.1007/s10875-009-9311-y.
42. Dua A., Manadan A. Images in clinical medicine. Heerfordt's syndrome, or uveoparotid fever. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 5, pp. 458. doi:10.1056/NEJMicm1303454.

23. Ewers U., Nowak D. Gesundheitsschäden und Erkrankungen durch Emissionen aus Laserdruckern und Kopiergeräten? // *Gefahrstoffe. Reinhalt. Luft.* - 2006. - Vol. 66. - P. 203-210.
24. Fagan E. A., Moore-Gillon J. C., Turner-Warwick M. Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies // *J. Med.* - 1983. - Vol. 308. - P. 572-575. DOI: 10.1056/NEJM198303103081006.
25. Farhat S. C., Silva C. A., Orione M. A., Campos L. M., Sallum A. M., Braga A. L. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review // *Autoimmun. Rev.* - 2011. - Vol. 11, № 1. - P. 14-21. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.06.008.
26. Fingerlin T. E., Hamzeh N., Maier L. A. Genetics of sarcoidosis // *J. Clin. Chest Med.* - 2015. - Vol. 36. - P. 569-584. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.002.
27. Georas S. N., Chapman T. J., Crouser E. D. Sarcoidosis and T-helper cells. Th1, Th17, or Th17.1? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 193, № 11. - P. 1198-200.
28. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W. M. Animal models of sarcoidosis // *J. Cell Tissue Res.* - 2017. - Vol. 367, № 3. - P. 651-661 DOI: 10.1007/s00441-016-2526-3.
29. Huang H., Lu Z., Jiang C., Liu J., Wang Y., Xu Z. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in sarcoidosis // *J. Mol. Sci.* - 2013. - Vol. 14, № 11. - P. 21463-21473. doi:10.3390/jms141121463.
30. Kamphuis L. S., van Zelm M. C., Lam K. H., Rimmelzwaan G. F., Baarsma G. S., Dik W. A., Thio H. B., van Daele P. L., van Velthoven M. E., Batstra M. R., van Hagen P. M., van Laar J. A. Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 187, № 4. - P. 406-416. DOI: 10.1164/rccm.201206-1024OC.
31. Katchar K., Soderstrom K., Wahlstrom J., Eklund A., Grunewald J. Characterization of natural killer cells and CD56+ T-cells in sarcoidosis patients // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 26, № 1. - P. 77-85. DOI: 10.1183/09031936.05.00030805.
32. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective // *J. Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* - 2015. - Vol. 7, № 5. - P. 196-205. doi:10.1177/1759720X15591310.
33. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis // *J. Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 2014. - Vol. 31, № 3. - P. 206-210.
34. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N., Karaarslan A. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis // *Autoimmune Dis.* - 2014:351852. doi: 10.1155/2014/351852.
35. Levin A. M., Iannuzzi M. C., Montgomery C. G., Trudeau S., Datta I., McKeigue P. Association of ANXA11 genetic variation with sarcoidosis in African Americans and European Americans // *Genes Immun.* - 2013. - Vol. 4. - P. 13-18.
36. Maddrey W. C., Johns C. J., Boitnott J. K., Iber F. L. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathological study of 20 patients // *J. Medicine.* - 1970. - Vol. 49. - P. 375-395. DOI: 10.1097/00005792-197009000-00002.
37. Miro-Mur F., Hindie M., Kandhaya-Pillai R., Tobajas V., Schwartz S. Jr., Alijotas-Reig J. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* - 2009. - Vol. 90, № 2. - P. 510-520. DOI: 10.1002/jbm.b.31312.
38. Musaelyan A., Lapin S., Nazarov V., Tkachenko O., Gilburd B., Mazing A., Mikhailova L., Shoenfeld Y. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review // *J. Autoimmun. Rev.* - 2018. - Vol. 17, № 9. - P. 926-934. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.004.
39. Nanke Y., Kobashigawa T., Yago T., Kawamoto M., Yamanaka H., Kotake S. Detection of IFN- γ +IL-17+ cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and Mikulicz's disease: Potential role of Th17•Th1 in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* - 2016. - Vol. 39, № 5. - P. 473-477. DOI: 10.2177/jsci.39.473
40. Nistala K., Adams S., Cambrook H., Ursu S., Olivito B., de Jager W., Evans J.G., Cimaz R., Bajaj-Elliott M., Wedderburn L.R. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2010. - Vol. 107, № 33. - P. 14751-14756. DOI: 10.1073/pnas.1003852107.
41. Petrelli A., van Wijk F. CD8(+) T cells in human autoimmune arthritis: the unusual suspects // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2016. - Vol. 12, № 7. - P. 421-428. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.74.
42. Ping W., Song G. Zh. Regulatory T cells and B cells: implication on autoimmune diseases // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2013. - Vol. 6, № 12. - P. 2668-2674.
43. Prasse A., Georges C. G., Biller H., Hamm H., Matthys H., Luttmann W., Virchow J. C. Jr. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4+ and CD8+ T cells // *Clin. Exp. Immunol.* - 2000. - Vol. 122, № 2. - P. 241-248. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01365.x.
23. Ewers U., Nowak D. Gesundheitsschäden und Erkrankungen durch Emissionen aus Laserdruckern und Kopiergeräten? *Gefahrstoffe. Reinhalt. Luft.*, 2006, vol. 66, pp. 203-210.
24. Fagan E.A., Moore-Gillon J.C., Turner-Warwick M. Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies. *J. Med.*, 1983, vol. 308, pp. 572-575. doi: 10.1056/NEJM198303103081006.
25. Farhat S.C., Silva C.A., Orione M.A., Campos L.M., Sallum A.M., Braga A.L. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun. Rev.*, 2011, vol. 11, no. 1, pp. 14-21. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.008.
26. Fingerlin T.E., Hamzeh N., Maier L.A. Genetics of sarcoidosis. *J. Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, pp. 569-584. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.002.
27. Georas S.N., Chapman T.J., Crouser E.D. Sarcoidosis and T-helper cells. Th1, Th17, or Th17.1? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 11, pp. 1198-200.
28. Hu Y., Yibrehu B., Zabini D., Kuebler W.M. Animal models of sarcoidosis. *J. Cell Tissue Res.*, 2017, vol. 367, no. 3, pp. 651-661 DOI: 10.1007/s00441-016-2526-3.
29. Huang H., Lu Z., Jiang C., Liu J., Wang Y., Xu Z. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in sarcoidosis. *J. Mol. Sci.*, 2013, vol. 14, no. 11, pp. 21463-21473. doi:10.3390/jms141121463.
30. Kamphuis L.S., van Zelm M.C., Lam K.H., Rimmelzwaan G.F., Baarsma G.S., Dik W.A., Thio H.B., van Daele P.L., van Velthoven M.E., Batstra M.R., van Hagen P.M., van Laar J.A. Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 187, no. 4, pp. 406-416. doi: 10.1164/rccm.201206-1024OC.
31. Katchar K., Soderstrom K., Wahlstrom J., Eklund A., Grunewald J. Characterization of natural killer cells and CD56+ T-cells in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 1, pp. 77-85. doi: 10.1183/09031936.05.00030805.
32. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *J. Ther. Adv. Musculoskel. Dis.*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 196-205. doi:10.1177/1759720X15591310.
33. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis. *J. Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2014, vol. 31, no. 3, pp. 206-210.
34. Kobak S., Yilmaz H., Sever F., Duran A., Sen N., Karaarslan A. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis. *Autoimmune Dis.*, 2014:351852. doi: 10.1155/2014/351852.
35. Levin A.M., Iannuzzi M.C., Montgomery C.G., Trudeau S., Datta I., McKeigue P. Association of ANXA11 genetic variation with sarcoidosis in African Americans and European Americans. *Genes Immun.*, 2013, vol. 4, pp. 13-18.
36. Maddrey W.C., Johns C.J., Boitnott J.K., Iber F.L. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathological study of 20 patients. *J. Medicine.*, 1970, vol. 49, pp. 375-395. doi: 10.1097/00005792-197009000-00002.
37. Miro-Mur F., Hindie M., Kandhaya-Pillai R., Tobajas V., Schwartz S.Jr., Alijotas-Reig J. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2009, vol. 90, no. 2, pp. 510-520. doi: 10.1002/jbm.b.31312.
38. Musaelyan A., Lapin S., Nazarov V., Tkachenko O., Gilburd B., Mazing A., Mikhailova L., Shoenfeld Y. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review. *J. Autoimmun. Rev.*, 2018, vol. 17, no. 9, pp. 926-934. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.004.
39. Nanke Y., Kobashigawa T., Yago T., Kawamoto M., Yamanaka H., Kotake S. Detection of IFN- γ +IL-17+ cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and Mikulicz's disease: Potential role of Th17•Th1 in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2016, vol. 39, no. 5, pp. 473-477. doi: 10.2177/jsci.39.473
40. Nistala K., Adams S., Cambrook H., Ursu S., Olivito B., de Jager W., Evans J.G., Cimaz R., Bajaj-Elliott M., Wedderburn L.R. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2010, vol. 107, no. 33, pp. 14751-14756. doi: 10.1073/pnas.1003852107.
41. Petrelli A., van Wijk F. CD8(+) T cells in human autoimmune arthritis: the unusual suspects. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. 421-428. doi: 10.1038/nrrheum.2016.74.
42. Ping W., Song G.Zh. Regulatory T cells and B cells: implication on autoimmune diseases. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2013, vol. 6, no. 12, pp. 2668-2674.
43. Prasse A., Georges C.G., Biller H., Hamm H., Matthys H., Luttmann W., Virchow J.C.Jr. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4+ and CD8+ T cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, vol. 122, no. 2, pp. 241-248. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01365.x.

44. Rigby M. R., Ehlers M. R. Targeted immune interventions for type 1 diabetes: not as easy as it looks! // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 271-278. DOI: 10.1097/MED.0000000000000075.
45. Rose N. R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (witebsky's postulates revisited) // *J. Immunol. today.* – 1993. – Vol. 14. – P. 426-430.
46. Rossman M. D., Thompson B., Frederick M., Iannuzzi M. C., Rybicki B. A., Pander J. P. HLA and environmental interactions in sarcoidosis // *J. Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 125-132.
47. Rossman M. D., Thompson B., Frederick M., Malariak M., Iannuzzi M. C., Rybicki B. A. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites // *J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73. – P. 720-735. DOI: 10.1086/378097.
48. Sahoo D. H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J. G., Lazar C. A., Chapman J. T., Culver D. A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 5. – P. 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
49. Sakthivela P., Brudera B. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis // *Curr. Opin. Hematol.* – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 59-65. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000301.
50. Santiago T., Santiago M., Rovisco J., Ferreira J., Duarte C., Malcata A., Da Silva J. Coexisting primary Sjögren's syndrome and sarcoidosis: coincidence, mutually exclusive conditions or syndrome? // *J. Rheumatology International.* – 2014. – Vol. 34, № 11. – P. 1619-1622. DOI: 10.1007/s00296-014-3024-0.
51. Shoenfeld Y., Agmon-levin N. ASIA – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants // *J. Autoimmun.* – 2011. – Vol. 36. – P. 4-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
52. Soto-Gomez N., Peters J. I., Nambiar A. M. Diagnosis and management of sarcoidosis // *J. Am. Family Physician.* – 2015. – Vol. 93. – P. 840-850. <https://www.aafp.org/afp/2016/0515/p840.html>.
53. Stanca C. M., Fiel I. M., Allina J., Caracta C. F., Odin J. A. Liver failure in an antimitochondrial antibody-positive patient with sarcoidosis: primary biliary cirrhosis or hepatic sarcoidosis? // *J. Semin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 364-370. DOI: 10.1055/s-2005-916327.
54. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R. et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the european criteria proposed by the american-european consensus group // *J. Ann. Rheum Dis.* – 2002. – Vol. 61, № 6. – P. 554-558. DOI: 10.1136/ard.61.6.554.
55. Wahlström J., Dengjel J., Persson B., Duyar H., Rammensee H., Stevanovic S., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 3576-3582. DOI: 10.1172/JCI32401.
56. Wahlström J., Dengjel J., Winqvist O., Targoff I., Persson B., Duyar H., Rammensee H.G., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis // *J. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 133, № 3. – P. 353-363. DOI: 10.1016/j.clim.2009.08.008.
57. Watad A., Rosenberg V., Tiosano S. et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune diseases: real world analysis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018, Vol. 77. – P. 1191-1192. doi: 10.1093/ije/dyy217.
58. Wesemann D. R., Costenbader K. H., Coblyn J. S. Co-existing sarcoidosis, systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid antibody syndrome case reports and discussion from the brigham and women's hospital lupus center // *J. Lupus.* – 2009. – Vol. 18. – P. 202-205. DOI: 10.1177/0961203308100483.
59. Wu J. J., Schiff K. R. Sarcoidosis // *J. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 70, № 2. – P. 312-322.
60. Zolotikh V. G., Kim A. Y., Shoenfeld Y., Churilov L. P. Galactorrhea following silicone breast implant placement // *Israel Med. Association J.* – Vol. 21, № 8. – P. 523.
44. Rigby M.R., Ehlers M.R. Targeted immune interventions for type 1 diabetes: not as easy as it looks!. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2014, vol. 21, no. 4, pp. 271-278. doi: 10.1097/MED.0000000000000075.
45. Rose N.R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (witebsky's postulates revisited). *J. Immunol. Today*, 1993, vol. 14, pp. 426-430.
46. Rossman M.D., Thompson B., Frederick M., Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Pander J.P. HLA and environmental interactions in sarcoidosis. *J. Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2008, vol. 25, pp. 125-132.
47. Rossman M.D., Thompson B., Frederick M., Malariak M., Iannuzzi M.C., Rybicki B.A. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *J. Hum. Genet.*, 2003, vol. 73, pp. 720-735. doi: 10.1086/378097.
48. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J.G., Lazar C.A., Chapman J.T., Culver D.A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 5, pp. 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
49. Sakthivela P., Brudera B. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, vol. 24, no. 1, pp. 59-65. doi: 10.1097/MOH.0000000000000301.
50. Santiago T., Santiago M., Rovisco J., Ferreira J., Duarte C., Malcata A., Da Silva J. Coexisting primary Sjögren's syndrome and sarcoidosis: coincidence, mutually exclusive conditions or syndrome? *J. Rheumatology International.*, 2014, vol. 34, no. 11, pp. 1619-1622. doi: 10.1007/s00296-014-3024-0.
51. Shoenfeld Y., Agmon-levin N. ASIA – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 2011, vol. 36, pp. 4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
52. Soto-Gomez N., Peters J.I., Nambiar A.M. Diagnosis and management of sarcoidosis. *J. Am. Family Physician*, 2015, vol. 93, pp. 840-850. <https://www.aafp.org/afp/2016/0515/p840.html>.
53. Stanca C.M., Fiel I.M., Allina J., Caracta C.F., Odin J.A. Liver failure in an antimitochondrial antibody-positive patient with sarcoidosis: primary biliary cirrhosis or hepatic sarcoidosis? *J. Semin. Liver Dis.*, 2005, vol. 25, no. 3, pp. 364-370. doi: 10.1055/s-2005-916327.
54. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R. et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the european criteria proposed by the american-european consensus group. *J. Ann. Rheum Dis.*, 2002, vol. 61, no. 6, pp. 554-558. doi: 10.1136/ard.61.6.554.
55. Wahlström J., Dengjel J., Persson B., Duyar H., Rammensee H., Stevanovic S., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J. Clin. Invest.*, 2007, vol. 117, pp. 3576-3582. doi: 10.1172/JCI32401.
56. Wahlström J., Dengjel J., Winqvist O., Targoff I., Persson B., Duyar H., Rammensee H.G., Eklund A., Weissert R., Grunewald J. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.*, 2009, vol. 133, no. 3, pp. 353-363. doi: 10.1016/j.clim.2009.08.008.
57. Watad A., Rosenberg V., Tiosano S. et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune diseases: real world analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, vol. 77, pp. 1191-1192. doi: 10.1093/ije/dyy217.
58. Wesemann D.R., Costenbader K.H., Coblyn J.S. Co-existing sarcoidosis, systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid antibody syndrome case reports and discussion from the brigham and women's hospital lupus center. *J. Lupus.*, 2009, vol. 18, pp. 202-205. doi: 10.1177/0961203308100483.
59. Wu J.J., Schiff K.R. Sarcoidosis. *J. Fam. Physician.*, 2004, vol. 70, no. 2, pp. 312-322.
60. Zolotikh V.G., Kim A.Y., Shoenfeld Y., Churilov L.P. Galactorrhea following silicone breast implant placement. *Israel Med. Association J.*, vol. 21, no. 8, pp. 523.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Старшинова Анна Андреевна

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, начальник управления научными исследованиями.

199034, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

E-mail: starshinova_777@mail.ru, starshinova_aa@almazovcentre.ru

<http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anna A. Starshinova

Almazov National Medical Research Center,

Doctor of Medical Sciences, Head of Research Directorate.

2, Akkuratova St., St. Petersburg, 199034.

Email: starshinova_777@mail.ru,

starshinova_aa@almazovcentre.ru

<http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

Малкова Анна Михайловна

ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный университет»,
младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета.
199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная,
д. 7-9.
E-mail: anya.malkova.95@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>

ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Зинченко Юлия Сергеевна

врач-пульмонолог, младший научный сотрудник.
E-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Басанцова Наталия Юрьевна

врач-невролог, младший научный сотрудник.
E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2957-410X>

Яблонский Петр Казимирович

директор.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

Anna M. Malkova

St. Petersburg University,
Junior Researcher
of Autoimmunity Mosaic Laboratory.
7-9, Universitetskaya Nab.,
St. Petersburg, 199034
Email: anya.malkova.95@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>

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

Yulia S. Zinchenko

Pulmonologist, Researcher.
Email: ulia-zinchenko@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Natalya Yu. Basantsova

Neurologist, Researcher.
Email: fromrussiawithlove_nb@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2957-410X>

Petr K. Yablonskiy

Director.
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Dmitry A. Kudlay

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia,
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Personalized Medicine
and Molecular Immunology Laboratory no. 71.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115552.
Email: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID : 57170344700.

Поступила 15.11.2019

Submitted as of 15.11.2019

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

АКРИХИН – Ваш выбор в борьбе с туберкулезом

Российское производство по стандартам GMP[®]



акрихин
Люди заботятся о Людях



Терапия туберкулеза (различной формы и локализации)^{1,2,3}



Профилактика туберкулеза (двух и трех компонентные противотуберкулезные препараты)^{1,3}



Снижают лекарственную нагрузку на пациента⁴



Список литературы:

1. Инструкция по применению препаратов, утвержденные МЗ РФ
2. Приказ №95 от 29.12.2014г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания»
3. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, В.В. Покозовского, Е.Е. Воронина. - 2016
4. Г.В. Соколова, А.П. Зуева, Л.В. Мохирева, Р.Д. Дубинский. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов. // Главный врач. 2005. - С.26-33
5. Good Manufacturing Practice - Надлежащая производственная практика.
6. Product GMP Standard - Продукт по стандартам GMP.

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

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013