

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

8
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 №ЛСР-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - № 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. Слогодская Л.В., Литвинов Б.И., Кочетков Я.А., Сенчихина 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
8
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

ОВСЯННИНА 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 Эргешевич

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. Герацци, 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

8
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, № 8, 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: 17 сентября 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. 8, 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: September 17, 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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс
Самсонов Н. Ю., Мордык А. В., Ароян А. Р., Батищева Т. Л., Иванова О. Г. 7
- Тест-система для фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов микобактерий туберкулеза на основе применения микобактериофагов
Лапенкова М. Б., Арустамова Г. А., Аляпкина Ю. С., Филиппов П. Н., Лазебный С. В., Владимирский М. А. 14
- Искусственный интеллект в скрининге рака легкого: оценка диагностической точности алгоритма для анализа низкодозовых компьютерных томографий
Морозов С. П., Владимирский А. В., Гомболевский В. А., Кляшторный В. Г., Федулова И. А., Власенков Л. А. 24
- Эхо-сонографическая семиотика абдоминального туберкулеза
Плоткин Д. В., Лошарева Е. О., Нириллова О. В., Решетников М. Н., Сеницын М. В., Чаузов А. Ю. 32
- Клинико-лабораторные различия у больных с локализованной и генерализованной формами саркомы Капоши
Ренев В. Д., Карамов Э. В., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Тюлькова Т. Е., Наминский Г. Д. 39
- Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких
Тюлькова Т. Е., Мохирева Л. В., Старшинова А. А., Яблонский П. Н., Ахильгова Л. И., Баронова О. Д., Громов А. В., Отпущеникова О. Н., Оганезова Г. С., Левченко М. В., Панова И. А., Трушина О. А., Ясинецкая Н. В., Сахаритова Е. А. 46

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Случай бронхоскопического обнаружения и удаления инородного тела верхнедолевого бронха справа, имитирующего рак легкого
Телегина Л. В., Пирогов С. С., Тазабаев Т. И.-А., Хороненко В. Э., Водолеев А. С., Карпова Е. С. 58

ОБЗОР

- Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции
Нудлай Д. А. 63

ORIGINAL ARTICLES

- Reparation of lung tissue in newly detected pulmonary tuberculosis as genetically determined process
Samsonov K.Yu., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Batischeva T.L., Ivanova O.G. 7
- Mycobacteriophage-based test system for phenotypic drug sensitivity of clinical isolates of tuberculous mycobacteria
Lapenkova M.B., Arustamova G.A., Alyapkina Yu.S., Filippov P.N., Lazebny S.V., Vladimirskiy M.A. 14
- Artificial intelligence in lung cancer screening: assessment of the diagnostic accuracy of the algorithm analyzing low-dose computed tomography
Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V., Gombolevskiy V.A., Klyashtorny V.G., Fedulova I.A., Vlasenkov L.A. 24
- Echo-sonographic semiotics of abdominal tuberculosis
Plotkin D.V., Loshkareva E.O., Kirillova O.V., Reshetnikov M.N., Sinitsyn M.V., Chauzov A.Yu. 32
- Clinical and laboratory differences in patients with local and generalized forms of Kaposi sarcoma
Renev V.D., Karamov E.V., Veselova E.I., Lovacheva O.V., Tyulkova T.E., Kaminskiy G.D.. . . . 39
- The multicenter observational non-interventional study of combination anti-tuberculosis drugs used in treatment of pulmonary tuberculosis patients
Tyulkova T.E., Mokhireva L.V., Starshinova A.A., Yablonskiy P.K., Akhilgova L.I., Baronova O.D., Gromov A.V., Otpuschenikova O.N., Oganezova G.S., Levchenko M.V., Panova I.A., Trushina O.A., Yasinetskaya N.V., Sakharitova E.A. 46

CLINICAL CASE

- A clinical case of bronchoscopic detection and removal of a foreign body from the upper lobar bronchus on the right mimicking lung cancer
Telegina L.V., Pirogov S.S., Tazabaev T.I.-A., Khoronenko V.E., Vodoleev A.S., Karpova E.S. 58

REVIEW

- Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection
Kuday D.A. 63

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам®
Фтизопирам® В₆**



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ^{2,3,4}
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ⁶
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I и III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.⁶

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

РЕКЛАМА

Список литературы

1. ИНСТРУКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СООТВЕТСТВУЮЩИХ МНН, УТВЕРЖДЕННЫХ МЗ И СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов/ Главврач – 2005. – № 9. – С. 26-33.
3. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизотам В₆ и Фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом с выделением микобактерий//Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джура П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141-148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия. НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО/под редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

ОАО «Акрихин» 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Кулава, улица Кирова, дом 29, тел.: +7 (495) 702 95 06.



Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс

К. Ю. САМСОНОВ¹, А. В. МОРДЫК¹, А. Р. АРОЯН², Т. Л. БАТИЩЕВА², О. Г. ИВАНОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

²БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма rs6707530 гена *FN1* и полиморфизма rs1150754 гена *TNXB* на динамику заживления деструкции легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Материалы и методы. В исследование включено 82 пациента старше 18 лет с впервые выявленным туберкулезом легких в фазе распада. На 2, 4 и 6-м мес. исследования проводилась оценка рентгенологических данных. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от эффективности интенсивной фазы химиотерапии.

Результаты. В группе пациентов с эффективным курсом химиотерапии чаще встречались носители аллеля G ($p < 0,001$) и генотипа T/G ($p = 0,01$) в локусе rs6707530 гена *FN1*. При этом генотип T/T ($p = 0,002$) и аллель T ($p < 0,001$) доминировали среди пациентов с сохранением деструкции легочной ткани после интенсивной фазы химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, полиморфизм генов, фибронектин, тенасцин, распад легочной ткани

Для цитирования: Самсонов К. Ю., Мордык А. В., Ароян А. Р., Батищева Т. Л., Иванова О. Г. Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 7-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13>

Reparation of lung tissue in newly detected pulmonary tuberculosis as genetically determined process

K. YU. SAMSONOV¹, A. V. MORDYK¹, A. R. AROYAN², T. L. BATISCHEVA², O. G. IVANOVA¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study is to assess the effect of rs6707530 polymorphism of the *FN1* gene and rs1150754 polymorphism of the *TNXB* gene on the healing of lung tissue destruction in patients with newly detected pulmonary tuberculosis.

Subjects and methods. 82 patients older 18 years with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with destruction were enrolled in the study. X-ray data were assessed on the 2nd, 4th and 6th months of the study. Patients were divided into 2 groups depending on the efficacy of chemotherapy intensive phase.

Results. In the group of patients with an effective course of chemotherapy, the frequency of carriers of G allele ($p < 0.001$) and T/G genotype ($p = 0.01$) in rs6707530 locus of the *FN1* gene was higher. While T/T genotype ($p = 0.002$) and T allele ($p < 0.001$) prevailed among the patients with persisting destruction of lung tissue after the intensive phase of chemotherapy.

Key words: pulmonary tuberculosis, gene polymorphism, fibronectin, tenascin, lung tissue destruction

For citations: Samsonov K.Yu., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Batischeva T.L., Ivanova O.G. Reparation of lung tissue in newly detected pulmonary tuberculosis as genetically determined process. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 7-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13>

Для корреспонденции:
Самсонов Кирилл Юрьевич
E-mail: pablo-1911@mail.ru

Correspondence:
Kirill Yu. Samsonov
Email: pablo-1911@mail.ru

Распад легочной ткани является одной из ведущих причин формирования хронического течения туберкулеза и не всегда позволяет достичь прекращения бактериовыделения у пациента [2, 6, 7].

Механизм деструкции паренхимы легкого при туберкулезе многогранен и достаточно хорошо изучен. Основную роль в этом процессе сегодня отдают матриксным металлопротеиназам (ММП), в частности ММП-1, -2, -3, -8, -9, -10, продуцируемым иммунокомпетентными клетками. ММП относятся к семейству Zn^{2+} - и Ca^{2+} -зависимых эндопептидаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов при физиологических значениях pH.

Данные ферменты являются индуцируемыми, их активность повышается в тканях в ответ на стимуляцию цитокинами, гипоксией, а также инфекционными агентами, в частности *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [8-10, 12, 18, 20, 21, 23]. Помимо непосредственной дезорганизации внеклеточного матрикса, ММП опосредованно воздействуют на данный процесс. Из последних исследований стало известно, что, например, ММП-8, -9 могут инактивировать путем протеолиза такие хемокины, как CXCL-9 и CXCL-10, которые в свою очередь ответственны за хемотаксис Т-лимфоцитов в очаг воспаления [17].

Долгое время считалось, что в очаге специфического воспаления при туберкулезе основную роль

играют макрофаги и Т-лимфоциты. Некоторые взгляды на патогенез инфекционных, ряда аутоиммунных, сердечно-сосудистых, а также онкологических заболеваний изменились после того, как V. Brinkmann et al. в 2004 г. описали новую стратегию антимикробного действия нейтрофилов – формирование во внеклеточном пространстве сетеподобных структур (нейтрофильных внеклеточных ловушек – НВЛ, или NETs) [1]. Суть данного процесса заключается в еще одной форме программированной гибели нейтрофила, в результате которой под воздействием триггерных факторов (молекулярных детерминант микроорганизмов, цитокинов, гипоксии и т. д.) происходит активация NADPH-оксидазы, генерируются активные формы кислорода, исходом чего является освобождение во внеклеточное пространство массы биологически активных веществ в виде молекулярного облака, состоящего преимущественно из цитруллинированных гистонов, протеаз и антимикробных пептидов. Сам процесс получил название нетоз (NETosis). Так как нетоз сопровождается повышенным образованием тромбина, во избежание тромбообразования в циркуляторном русле принципиальным моментом данного механизма является предшествующая фиксация нейтрофила к тканевым структурам соединительной ткани, одними из которых являются фибронектин и тенасцины [3, 13, 14].

После открытия нетоз стали активно изучать и при активном туберкулезе. Имеются данные как о положительной роли нетоза при туберкулезе (ранняя элиминация МБТ из дыхательных путей, сдерживание распространения туберкулезного процесса), так и о его негативной стороне, ведь гипоксия и МБТ провоцируют избыточное образование НВЛ, тем самым сопутствуют деструкции межклеточного матрикса и, соответственно, раннему появлению полостей в легком [5, 11, 19, 15, 22, 25].

На примере колоректального рака было доказано, что локус rs6707530 гена *FN1* ассоциирован с повышенной экспрессией фибронектина в зоне альтерации [16]. Также доказана роль полиморфизма rs1150754 гена *TNXB* в развитии и неблагоприятном течении аутоиммунных заболеваний, в частности системной красной волчанки [24].

Связь полиморфизма генов фибронектина со скоростью заживления деструкции легочной ткани, вызванной туберкулезом, не изучалась.

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма rs6707530 гена *FN1* и полиморфизма rs1150754 гена *TNXB* на динамику заживления деструкции легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Материалы и методы

В исследование включено 82 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких в фазе распада старше 18 лет, поступивших на лечение в БУЗОО «КПТД»

в 2018 г. Диагноз «туберкулез» устанавливался на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микробиологического исследования мокроты.

Критериями не включения являлись наличие: иммунодефицита, ВИЧ-инфекции, внелегочного туберкулеза, микобактериоза, отрыв от лечения и/или летальный исход до завершения интенсивной фазы химиотерапии (ХТ), таких клинических форм туберкулеза, как фиброзно-кавернозная, цирротическая, кавернозная, отказ от участия в исследовании. Все пациенты получали курс ХТ в соответствии с установленной чувствительностью МБТ по данным полимеразной цепной реакции, посева на жидкие и плотные питательные среды.

Оценка рентгенологической динамики проводилась через 2, 4 и 6 мес. ХТ.

В зависимости от закрытия полостей распада после основного курса ХТ по истечении 6 мес. все больные разделены на две группы. В основную группу (ОГ) включены 54 человека с неэффективным курсом ХТ. Критериями неэффективности являлись сохранение и/или появление полости распада, сохранение или появление бактериовыделения (по данным микроскопии), отсутствие или отрицательная рентгенологическая динамика. Клинические формы туберкулеза в группе ОГ распределились следующим образом: 85,2% (46 пациентов) – инфильтративный туберкулез, 7,4% (4) – диссеминированный туберкулез и 7,4% (4) – казеозная пневмония.

Группа сравнения (ГС) – 28 человек с эффективным курсом ХТ. Критериями эффективности были прекращение бактериовыделения (по данным микроскопии), положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости распада, уплотнения и/или рассасывания очагов и инфильтрации. Клинические формы в ГС распределились следующим образом: в 96,4% (27 пациентов) был инфильтративный туберкулез, в 3,6% (1) – диссеминированный туберкулез.

Исследованы ДНК и супернатанты культуральных суспензий мононуклеарных лейкоцитов, выделенных из периферической крови пациентов, взятой утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл.

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции [4]. Типирование полиморфного локуса rs6707530 гена *FN1* и локуса rs1150754 гена *TNXB* выполняли с помощью метода Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флюоресцентно меченного олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализа кривых плавления.

Амплификация проводилась с помощью амплификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 с, отжиг праймеров и последующая элонгация при 58°C – 20 с (каждый шаг сопровождался

регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции используемых флюорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96°С – 20 с, гибридизация с зондом при 40°С – 20 с и съём кривой плавления полученных гибридных молекул в диапазоне 40-80°С с шагом 0,5°С в течение 10 с.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета Statistica 6. Использовались методы описательной и сравнительной статистики (с помощью непараметрических методов: χ^2 Пирсона и точного теста Фишера).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу, возрасту, бактериовыделению и распространенности туберкулезного процесса в группах

Table 1. Distribution of patients by sex, age, bacterial excretion and severity of tuberculosis in the groups

Показатели	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p (χ²)
	пол		
Муж	45 (83,3)	24 (85,7)	0,8
Жен	9 (16,7)	4 (14,3)	
Возраст			
18-44 года	25 (46,3)	14 (50)	0,7
45-59 лет	23 (42,6)	9 (32,1)	0,3
60-74 года	6 (11,1)	5 (17,9)	0,4
Бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии			
10-99 КУМ в 100 п/з (+)	9 (16,7)	4 (14,3)	0,9
1-10 КУМ в 1 п/з (++)	12 (22,2)	4 (14,3)	0,6
Более 10 КУМ в 1 п/з (+++)	19 (35,2)	9 (32,1)	0,8
КУМ не обнаружены	14 (25,9)	11 (39,3)	0,2
Бактериовыделение, подтвержденное методом посева на ППС			
Роста нет	1 (1,8)	5 (17,9)	0,03 (ТТФ)
1-20 КОЕ (+)	7 (13)	5 (17,9)	0,8
21-100 КОЕ (++)	8 (14,8)	3 (10,7)	0,8 (ТТФ)
Более 100 КОЕ (+++)	38 (70,4)	15 (53,5)	0,1
Распространенность ТБ-процесса			
Односторонний	16 (29,6)	19 (67,9)	0,003
Двусторонний	38 (70,4)	9 (32,1)	

Примечание: здесь и в последующих таблицах КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; ППС – плотные питательные среды; КОЕ – колониеобразующая единица; ТТФ – использован точный тест Фишера; p – уровень статистической значимости

Таблица 2. Частота сопутствующих заболеваний в группах

Table 2. The frequency of comorbidities in the groups

Сопутствующие заболевания	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p (χ^2)
Нет	31 (57,4)	17 (60,7)	0,7
Хроническая обструктивная болезнь легких	11 (20,4)	8 (28,6)	0,4
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3 (5,6)	3 (10,7)	0,4 (ТТФ)
Сахарный диабет	2 (3,7)	0	0,3 (ТТФ)
Новообразования	0	2 (7,1)	0,3 (ТТФ)
Сердечно-сосудистые	7 (13)	5 (17,8)	0,8
Гепатит В и/или С	5 (9,2)	0	0,1 (ТТФ)

Как видно из приведенных данных, по коморбидности не было статистически значимых различий между группами.

В табл. 3 представлены по группам вид лекарственной устойчивости МБТ, режим ХТ и схема противотуберкулезных препаратов (ПТП) для IV и V режимов. Статистически значимых различий между группами по перечисленным параметрам не выявлено. При этом в обеих группах была высокая доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ.

Обязательным условием этого исследования было лечение пациентов в круглосуточном стационаре с контролируемым приемом ПТП. Ни один пациент самовольно не прерывал интенсивную фазу ХТ, нежелательных реакций на ПТП, требующих временной отмены лечения, не было.

В табл. 4 представлены результаты генотипирования локуса rs6707530 гена *FN1*. Статистически значимым оказалось преобладание гетерозигот (генотип Т/Г) среди пациентов ГС по сравнению с ОГ ($p = 0,01$). Гомозиготы по аллелю Т статисти-

чески значимо преобладали среди пациентов ОГ (37/54), среди пациентов ГС на их долю пришлось 8/28 ($p = 0,002$). Хотя генотип G/G чаще встречался в ГС по сравнению с ОГ, различие не явилось статистически значимым. Носителей аллеля G было больше среди пациентов ГС, их частота составила 42,9% против 17,6% среди пациентов ОГ ($p < 0,001$).

Распределение аллелей и генотипов в локусе rs1150754 гена *TNXB* статистических различий не показало (табл. 5), что может быть связано со слабой адгезивной способностью тенацина X. Возможно, данный гликопротеин несет преимущественно структурную функцию в интерстиции и в незначительной степени участвует в репаративных процессах.

Динамика закрытия полостей распада и сроки негативации мокроты (бактериоскопически) у пациентов ГС с генотипами Т/Т и Т/Г локуса rs6707530 гена *FN1* представлены в табл. 6.

Статистически значимые различия по рентгенологической динамике получены по срокам закрытия к 4 мес. ХТ: у лиц с генотипом Т/Г они были

Таблица 3. Частота видов лекарственной устойчивости МБТ, режимов ХТ и разных схем ПТП для IV и V режимов по группам

Table 3. The frequency of drug resistance patterns, chemotherapy regimens and different regimens of anti-tuberculosis drugs for regimens IV and V in the groups

Параметры	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p (χ²)
Виды лекарственной устойчивости МБТ			
Нет	15 (27,8)	7 (25)	0,9
Монорезистентность	3 (5,6)	1 (3,6)	0,7 (ТТФ)
Полирезистентность	3 (5,6)	1 (3,6)	0,7(ТТФ)
МЛУ	24 (44,3)	16 (57,1)	0,3
ШЛУ	9 (16,7)	3 (10,7)	0,4 (ТТФ)
Режимы химиотерапии			
I	15 (27,8)	7 (25)	0,9
II	6 (11,1)	2 (7,1)	0,8 (ТТФ)
IV	28 (51,8)	17 (60,8)	0,4
V	5 (9,3)	2 (7,1)	0,9 (ТТФ)
Схемы ПТП для интенсивной фазы IV, V режимов ХТ			
Сm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z PAS	12 (36,4)	8 (42,1)	0,9
Сm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E	4 (12,1)	7 (36,8)	0,08 (ТТФ)
Сm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS	2 (6)	0	0,7 (ТТФ)
Сm/Km Trd Lfx/Mfx Pto Z PAS	4 (12,1)	1 (5,3)	0,7 (ТТФ)
Bq Trd Pto Z PAS	6 (18,2)	1 (5,3)	0,3 (ТТФ)
Bq,Cs,Lzd,PAS,Z,Lfx	5 (15,2)	2 (10,5)	0,9 (ТТФ)

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs6707530 гена *FN1* в группах

Table 4. Distribution of genotypes and alleles of rs6707530 polymorphism of the *FN1* gene in the groups

Регистрируемый показатель	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p (χ²)
Генотип Т/Т	37 (68,5)	8 (28,6)	0,002
Генотип Т/Г	15 (27,8)	16 (57,1)	0,01
Генотип G/G	2 (3,7)	4 (14,3)	0,08 (ТТФ)
Аллель G	19 (17,6)	24 (42,9)	0,001
Аллель Т	89 (82,4)	32 (57,1)	0,001

Таблица 5. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1150754 гена TNXB в группах

Table 5. Distribution of genotypes and alleles of rs1150754 polymorphism of the TNXB gene in the groups

Регистрируемый показатель	ОГ, n = 54, абс. (100%)	ГС, n = 28, абс. (100%)	p (χ²)
Генотип С/С	43 (79,6)	24 (85,7)	0,5
Генотип С/Т	10 (18,5)	4 (14,3)	0,6 (ТТФ)
Генотип Т/Т	1 (1,9)	0	0,7 (ТТФ)
Аллель С	96 (88,9)	52 (92,9)	0,4
Аллель Т	12 (11,1)	4 (7,1)	0,4

Таблица 6. Динамика закрытия полостей распада и негативации мокроты (бактериоскопия) у лиц с генотипами Т/Т и Т/Г полиморфизма rs6707530 гена FN1 в ГК

Table 6. Changes in the cavity healing and sputum conversion (by smear) in persons with T/T and T/G genotypes of rs6707530 polymorphism of the FN1 gene in CG

Сроки ХТ	Генотип Т/Тm, абс. (100%)	Генотип Т/Г, абс. (100%)	p ТТФ
	частота закрытия полости распада по рентгенологическим данным (нарастающий итог)		
2 мес.	0	5 (31,25)	0,2
4 мес.	1 (12,5)	9 (56,25)	0,046
6 мес.	8 (100)	16 (100)	
частота негативации мокроты по бактериоскопии нарастающий итог			
3 месяц	1 (33,3)	1 (9,1)	0,36
4 месяц	2 (66,7)	5 (45,5)	0,4
5 месяц	2 (66,7)	10 (90,9)	0,36
6 месяц	3 (100)	11 (100)	

лучше, чем у лиц с генотипом Т/Т, также они были лучше при сроке 2 мес. ХТ ($p = 0,2$), но к сроку 6 мес. ХТ они сравнялись. Поэтому можно утверждать, что процесс репарации у лиц с генотипом Т/Г начинался в более ранние сроки.

Сравнение сроков негативации мокроты (бактериоскопия) у лиц с генотипами Т/Г и Т/Т из-за малого числа наблюдений не представляется возможным провести.

Пациентов с генотипом G/G в ГК было всего 4. После 2 мес. интенсивной фазы ХТ у 3 из 4 пациентов закрылись полости распада (у 2 из них была МЛУ возбудителя), еще у 1 пациента это произошло на 6-м мес. лечения (лекарственная устойчивость МБТ только к изониазиду). Бактериовыделителей на момент начала ХТ среди носителей генотипа G/G было всего 3: МЛУ МБТ – у 1 пациента (негативация мокроты через 4 мес. ХТ), лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду – у 1 (негативация через 5 мес. ХТ), сохранена лекарственная чувствительность у 1 пациента (негативация через 6 мес. ХТ).

Таким образом, можно отметить, что более раннее заживление полости распада может быть ассоциировано с носительством аллели G локуса rs6707530 гена FN1.

Заключение

Исходя из представленных данных исследования, отмечено преобладание в группе пациентов с эффективным курсом ХТ (закрытие полостей распада) носителей аллеля G ($p < 0,001$) и генотипа Т/Г ($p = 0,01$) в локусе rs6707530 гена FN1, при этом генотип Т/Т ($p = 0,002$) и аллель Т ($p < 0,001$) доминировали среди пациентов с неэффективным курсом ХТ и сохранением деструкции легочной ткани. Хотя различия в сроках закрытия полости распада среди носителей различных генотипов локуса rs6707530 гена FN1 не являлись статистически значимыми, можно отметить склонность к более раннему заживлению полостей у носителей аллеля G. Данные факты свидетельствуют о значительной роли фибронектина в процессах заживления легочной ткани.

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. Андрюков Б. Г., Сомова Л. М., Дробот Е. И., Матосова Е. В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. – 2017. – № 1 (68). – С. 4-18.
2. Гурова Я. В., Мордык А. В., Гурова И. С. Молекулярно-генетические методы исследования у больных с разным течением туберкулеза // *Туб. и болезни легких*. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 52-53.
3. Короткина О. Л., Генералов И. И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2012. – № 4. – С. 23-32.
4. Кофиади И. А., Ребриков Д. В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфическая ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой // *Генетика*. – 2006. – Т. 42, № 1. – С. 22-32.
5. Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А., Ситникова С. В., Сагалбаева Г. Ж. Применение иммунорепаранта в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза // *Туб. и болезни легких*. – 2015. – № 10. – С. 69-75.
6. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Батищева Т. Л. Оценка факторов, влияющих на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87, № 11. – С. 46-50.
7. Шейфер Ю. А. Способ прогнозирования закрытия полости распада у пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких на фоне химиотерапии // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2016. – № 4 (56). – С. 100-105.
8. Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Денисова В. М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2012. – № 61. – С. 113-125.
9. Andrade B. B. et al. Heme oxygenase-1 regulation of matrix metalloproteinase-1 expression underlies distinct disease profiles in tuberculosis // *J. Immunology*. – 2015. – Vol. 195, № 6. – P. 2763-2773. doi:10.4049/jimmunol.1500942.
10. Belton M. et al. Hypoxia and tissue destruction in pulmonary TB // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 12. – P. 1145-1153. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207402.
11. Brace P. T. et al. *Mycobacterium tuberculosis* subverts negative regulatory pathways in human macrophages to drive immunopathology // *PLoS Pathogens*. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. e1006367. doi:10.1371/journal.ppat.1006367.
12. Brilha S. et al. Early secretory antigenic target-6 drives matrix metalloproteinase-10 gene expression and secretion in tuberculosis // *Am. J. Respir. Cell Molec. Biology*. – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 223-232. doi:10.1165/rcmb.2016-0162OC.
13. Brinkmann V. et al. Automatic quantification of in vitro NET formation // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 3. – P. 413. doi:10.3389/fimmu.2012.00413.
14. de Melo Mayla Gabryele Miranda et al. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuberculosis patients is related with hyper inflammation and severe lung tissue damage // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 9. 3147. doi:10.3389/fimmu.2018.03147.
15. Dorhoi A., Kaufmann S. H. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis // *Semin Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 153-166. doi: 10.1007/s00281-015-0531-3.
16. Kida H. et al. A single nucleotide polymorphism in fibronectin 1 determines tumor shape in colorectal cancer // *Oncol. Reports*. – 2014. – Vol. 32. – P. 548-552. doi: 10.1074/jbc.RA118.005707.
17. Monin L., Khader S. A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly // *Seminars in Immunology*. – 2014. – Vol. 26.6. – P. 552-558. doi:10.1016/j.smim.2014.09.004.
18. Moores R. C. et al. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 602. doi:10.3389/fimmu.2017.00602.
19. Ong C. W. M. et al. Hypoxia increases neutrophil-driven matrix destruction after exposure to *Mycobacterium tuberculosis* // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 11475. doi:10.1038/s41598-018-29659-1.
20. Ong C. W. M. et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis // *PLoS Pathogens*. – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. e1004917. doi:10.1371/journal.ppat.1004917.
21. Ong C. W. M. et al. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 190. – P. 9-18. doi:10.1164/rccm.201311-2106PP.
22. Orto B. N., Stein R. T. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases: too much of a good thing? // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 311. doi:10.3389/fimmu.2016.00311.
1. Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Protective strategies of neutrophilic granulocytes from pathogenic bacteria. *Zdorovye. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*, 2017, no. 1 (68), pp. 4-18. (In Russ.)
2. Gurova Ya.V., Mordyk A.V., Gurova I.S. Molecular genetic tests in the patients with a various course of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 52-53. (In Russ.)
3. Korotkina O.L., Generalov I.I. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation, functions. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*, 2012, no. 4, pp. 23-32. (In Russ.)
4. Kofiadi I.A., Rebrikov D.V. Methods of detection of single-nucleotide polymorphisms: allele-specific PCR and hybridization with oligonucleotide test. *Genetika*, 2006, vol. 42, no. 1, pp. 22-32. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A., Sitnikova S.V., Sagalbaeva G.Zh. Use of immune restorative agents in the integral treatment of destructive infiltrate tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 69-75. (In Russ.)
6. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Batischeva T.L. Assessment of factors influencing the outcome of new infiltrative pulmonary tuberculosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2015, vol. 87, no. 11, pp. 46-50. (In Russ.)
7. Sheyfer Yu.A. The method for predicting cavity healing in patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Vestnik Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2016, no. 4 (56), pp. 100-105. (In Russ.)
8. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalproteinase and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney*, 2012, no. 61, pp. 113-125. (In Russ.)
9. Andrade B.B. et al. Heme oxygenase-1 regulation of matrix metalloproteinase-1 expression underlies distinct disease profiles in tuberculosis. *J.Immunology*, 2015, vol. 195, no. 6, pp. 2763-2773. doi:10.4049/jimmunol.1500942.
10. Belton M. et al. Hypoxia and tissue destruction in pulmonary TB. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 12, pp. 1145-1153. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207402.
11. Brace P.T. et al. *Mycobacterium tuberculosis* subverts negative regulatory pathways in human macrophages to drive immunopathology. *PLoS Pathogens*, 2017, vol. 13, no. 6, pp. e1006367. doi:10.1371/journal.ppat.1006367.
12. Brilha S. et al. Early secretory antigenic target-6 drives matrix metalloproteinase-10 gene expression and secretion in tuberculosis. *Am.J.Respir.Cell Molec.Biology*, 2017, vol. 56, no. 2, pp. 223-232. doi:10.1165/rcmb.2016-0162OC.
13. Brinkmann V. et al. Automatic quantification of in vitro NET formation. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 3, pp. 413. doi:10.3389/fimmu.2012.00413.
14. de Melo Mayla Gabryele Miranda et al. Imbalance of NET and alpha-1-antitrypsin in tuberculosis patients is related with hyper inflammation and severe lung tissue damage. *Frontiers in Immunology*, 2019, vol. 9, 3147. doi:10.3389/fimmu.2018.03147.
15. Dorhoi A., Kaufmann S.H. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis. *Semin Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 153-166. doi: 10.1007/s00281-015-0531-3.
16. Kida H. et al. A single nucleotide polymorphism in fibronectin 1 determines tumor shape in colorectal cancer. *Oncol.Reports*, 2014, vol. 32, pp. 548-552. doi: 10.1074/jbc.RA118.005707.
17. Monin L., Khader S.A. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly. *Seminars in Immunology*, 2014, vol. 26.6, pp. 552-558. doi:10.1016/j.smim.2014.09.004.
18. Moores R.C. et al. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Frontiers in Immunology*, 2017, vol. 8, pp. 602. doi:10.3389/fimmu.2017.00602.
19. Ong C.W.M. et al. Hypoxia increases neutrophil-driven matrix destruction after exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 11475. doi:10.1038/s41598-018-29659-1.
20. Ong C.W.M. et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 2015, vol. 11, no. 5, pp. e1004917. doi:10.1371/journal.ppat.1004917.
21. Ong C.W.M. et al. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 2014, vol. 190, pp. 9-18. doi:10.1164/rccm.201311-2106PP.
22. Orto B.N., Stein R.T. Neutrophil extracellular traps in pulmonary diseases: too much of a good thing? *Frontiers in Immunology*, 2016, vol. 7, pp. 311. doi:10.3389/fimmu.2016.00311.

23. Shivani S. et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 4657-4665. doi:10.1128/AAC.02141-13.
24. Skonieczna K. et al. Genetic similarities and differences between discoid and systemic lupus erythematosus patients within the Polish population // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 228-232. doi:10.5114/pdia.2017.67479.
25. Squeglia F. et al. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest // *Biochemical J.* – 2019. – Vol. 475, № 19. – P. 3123-3140. doi: 10.1042/BCJ20180482.
23. Shivani S. et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 8, pp. 4657-4665. doi:10.1128/AAC.02141-13.
24. Skonieczna K. et al. Genetic similarities and differences between discoid and systemic lupus erythematosus patients within the Polish population. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2017, vol. 34, no. 3, pp. 228-232. doi:10.5114/pdia.2017.67479.
25. Squeglia F. et al. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest. *Biochemical J.*, 2019, vol. 475, no. 19, pp. 3123-3140. doi: 10.1042/BCJ20180482.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел.: 8 (3812) 95-68-24.

Самсонов Кирилл Юрьевич

очный аспирант кафедры фтизиатрии,
фтизиохирургии и инфекционных болезней.
E-mail: pablo-1911@mail.ru
ORCID 0000-0001-7029-812X

Мордык Анна Владимировна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии,
фтизиохирургии и инфекционных болезней.
E-mail: amordik@mail.ru
ORCID 0000-0001-6196-7256

Иванова Ольга Георгиевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии,
фтизиохирургии и инфекционных болезней.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru
ORCID 0000-0003-0208-3017

БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер»,
644058, Омская область, г. Омск, ул. Целинная, д. 2.
Тел.: 8 (3812) 42-22-15.

Ароян Анна Робертовна

заведующая отделением легочного туберкулеза № 1.
E-mail: anna.aroyan@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3719-2240

Батищева Татьяна Леонидовна

кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: tbatishcheva@mail.ru
ORCID 0000-0002-2002-9172

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,
12, Lenina St.,
Omsk, 644099.
Phone: +7 (3812) 95-68-24.

Kirill Yu. Samsonov

Full-time Postgraduate Student of Department of Phthisiology,
Phthisiosurgery and infectious Diseases.
Email: pablo-1911@mail.ru
ORCID 0000-0001-7029-812X

Anna V. Mordyk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology, Phthisiosurgery
and Infectious Diseases Department.
Email: amordik@mail.ru
ORCID 0000-0001-6196-7256

Olga G. Ivanova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology,
Phthisiosurgery and Infectious Diseases Department.
Email: olga-ivanova1969@mail.ru
ORCID 0000-0003-0208-3017

Clinical TB Dispensary,
2, Tselinnaya St., Omsk, Omsk Region, 644058
Phone: +7 (3812) 42-22-15.

Anna R. Aroyan

Head of Pulmonary Tuberculosis Department no. 1.
Email: anna.aroyan@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3719-2240

Tatiana L. Batischeva

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Medical Activities.
Email: tbatishcheva@mail.ru
ORCID 0000-0002-2002-9172

Поступила 11.10.2019

Submitted as of 11.10.2019



Тест-система для фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов микобактерий туберкулеза на основе применения микобактериофагов

М. Б. ЛАПЕНКОВА¹, Г. А. АРУСТАМОВА¹, Ю. С. АЛЯПКИНА¹, П. Н. ФИЛИПОВ², С. В. ЛАЗЕБНЫЙ², М. А. ВЛАДИМИРСКИЙ¹

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

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

Проблема ускоренного фенотипического исследования лекарственной чувствительности клинических изолятов микобактерий туберкулеза (МБТ) остается актуальной.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка новой тест-системы для ускоренного фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого и второго рядов на основе применения литических микобактериофагов.

Материалы и методы. Культуры МБТ (108 клинических изолятов после первичного культивирования в системе Bactec MGIT) инкубировали 48 ч в присутствии ПТП, затем 48 ч после добавления литического микобактериофага D29. Последующая мультиплексная реакция полимеразной цепной реакции в режиме реального времени позволяла провести количественный анализ ДНК МБТ и ДНК микобактериофага. Лекарственная чувствительность исследуемого образца оценивалась по величине различий пороговых уровней флуоресценции, соответствующих количеству микобактериофага, между контрольной и опытной пробой. Одновременно лекарственная чувствительность/устойчивость всех клинических изолятов МБТ после рекультивирования анализировалась в системе Bactec MGIT, который был принят в качестве эталонного метода.

Результаты исследования. Определение на основе применения литического микобактериофага лекарственной чувствительности/устойчивости 108 изолятов МБТ к четырем препаратам первого ряда и 90 изолятов к шести препаратам второго ряда ПТП продемонстрировало высокий уровень совпадения с результатами в системе Bactec MGIT. Это позволило определить 99,5%-ную чувствительность и 100%-ную специфичность метода для 3 препаратов первого ряда в целом; несколько ниже для этамбутола (86 и 96,9% соответственно), а также чувствительность 94,83% при специфичности 98,85% – для препаратов второго ряда.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная чувствительность, микобактериофаг, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Лапенкова М. Б., Арустамова Г. А., Аляпкина Ю. С., Филиппов П. Н., Лазебный С. В., Владимирский М. А. Тест-система для фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов микобактерий туберкулеза на основе применения микобактериофагов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 14-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-14-22>

Mycobacteriophage-based test system for phenotypic drug sensitivity of clinical isolates of tuberculous mycobacteria

M. B. LAPENKOVA¹, G. A. ARUSTAMOVA¹, YU. S. ALYAPKINA¹, P. N. FILIPPOV², S. V. LAZEBNY², M. A. VLADIMIRSKIY¹

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

The issue of rapid phenotypic drug sensitivity testing of clinical isolates of tuberculous mycobacteria remains relevant.

The objective of the study is to develop a new test system for rapid phenotypic drug sensitivity testing of MTB clinical isolates based on lytic mycobacteriophages, capable of testing resistance to first and second line drugs.

Subjects and methods. Cultures of MTB (108 clinical isolates after primary culturing in Bactec MGIT) were incubated for 48 hours with addition of anti-tuberculosis drugs, then for 48 hours more after adding lytic mycobacteriophage D29. The subsequent multiplex reaction of the polymerase chain reaction in real time allowed performing quantitative analysis of MTB DNA and mycobacteriophage DNA. The drug sensitivity of the tested sample was assessed by ranges of the differences in fluorescence threshold levels corresponding to the amount of mycobacteriophages between the control and test sample. At the same time, the drug sensitivity/resistance of all MTB clinical isolates after repeated culture was tested by Bactec MGIT which was adopted as a reference method.

Results. Lytic mycobacteriophage-based drug sensitivity testing of 108 MTB isolated to four first line drugs and 90 isolates to six second line anti-tuberculosis drugs demonstrated a high level of concordance with the results of the Bactec MGIT system. It provided 99.5% sensitivity and 100% specificity of the method for 3 first-line drugs; it was slightly lower for ethambutol (86 and 96.9%, respectively), while for second line drugs, its sensitivity made 94.83% and specificity - 98.85%.

Key words: tuberculous mycobacteria, drug sensitivity, mycobacteriophage, polymerase chain reaction

For citations: Lapenkova M.B., Arustamova G.A., Alyapkina Yu.S., Filippov P.N., Lazebny S.V., Vladimirovskiy M.A. Mycobacteriophage-based test system for phenotypic drug sensitivity of clinical isolates of tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 14-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-14-22>

ABSTRACT

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

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

В связи с распространением туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя в мире и в России быстрое определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к широкому спектру противотуберкулезных препаратов (ПТП) продолжает оставаться актуальной проблемой фтизиатрии [12, 17].

За последние два десятилетия развитие получили молекулярно-генетические технологии, обеспечивающие ускоренный анализ ДНК-мутаций, связанных с возникновением лекарственной устойчивости, в клинических изолятах МБТ. В России значительное развитие и широкое внедрение в практику микробиологических лабораторий получили методы, основанные на мультиконкурентной аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Они обнаруживают мутации ДНК с помощью флуоресцентно меченых аллель-специфичных праймеров, содержащих специфические замены [1-3].

Другие молекулярно-генетические методы основаны на гибридизации ДНК МБТ с соответствующими ДНК-зондами, обнаруживающими мутации в формате специальных окрашиваемых полосок или биочипов. Это тест-системы Line Probe Assay (LPA), или системы биочипов с флуоресцентной детекцией [5, 7, 18]. Для МБТ установлены основные гены и мутации в них, определяющие устойчивость к ПТП, и они соответствуют фенотипической устойчивости к изониазиду, рифампицину, канамицину, капреомидину, фторхинолонам, в несколько меньшей степени к этамбутолу (79%), пипразинамиду (86%), моксифлоксацину (79%) [9].

Известны также автоматизированные молекулярные методы, в частности система GeneXpert, позволяющая определить наличие МБТ и их устойчивость к рифампицину. Известно, что эффективность этой системы снижается при исследованиях биологических образцов с низким содержанием МБТ [8, 20]. В последнее время развиваются технологии ДНК- и РНК-секвенирования, особенно методы полногеномного секвенирования, которые также претендуют на воплощение в клинико-лабораторной медицине, в том числе для применения в клинической практике [11, 16, 22, 23].

Несмотря на развитие новых молекулярно-генетических технологий, которые позволяют существенно сократить сроки определения лекарственной чувствительности МБТ, фенотипические методы определения лекарственной устойчивости остаются золотым стандартом. Это обусловлено необходимостью определения активности лекарственного агента по ингибированию метаболизма МБТ конкретного клинического изолята. Эффективность молекулярно-генетических методов определяется сопоставлением с фенотипическим методом. Это традиционный метод культивирования на среде Левенштейна – Йенсена, который требует после получения первичной культуры МБТ дополнительно

2-3 нед. для определения ее лекарственной чувствительности в отношении критических концентраций ПТП. Относительно ускоренным, наиболее распространенным и надежным фенотипическим методом определения лекарственной чувствительности МБТ в клинических изолятах является метод их рекультивирования в системе Bactec MGIT в присутствии критических концентраций ПТП. Исследование образцов занимает 8-10 дней, результаты оцениваются автоматически как чувствительный (S) или устойчивый (R) [13, 15]. Недостатками являются возможность получения ложноположительных результатов при контаминации культур нетуберкулезными микобактериями и высокая стоимость исследования (около 1,5 тыс. руб. на тестирование к одному препарату).

В России на основе традиционной технологии культуральных исследований была создана и в последние годы внедрена более экономичная фенотипическая лабораторная технология (набор реагентов «ТБ тест-набор») на основе применения так называемого нитрат-редуктазного метода, или метода Грисса. В основе метода лежит окрашивание культуры МБТ, полученной после роста микобактерий на среде Левенштейна – Йенсена, в красный цвет после добавления реактива Грисса. При сравнительных исследованиях лекарственной чувствительности 182 клинических изолятов МБТ указанного метода и системы Bactec MGIT к препаратам первого ряда эффективность метода составила для изониазида, рифампицина и стрептомицина в среднем 97,5%, а для этамбутола несколько меньше – 93,5%. Этот метод является весьма экономичным и может быть реализован в среднем в течение 10 дней, однако требует использования значительного количества микробных клеток МБТ, не менее чем 5×10^8 /мл, получаемых при предварительном культивировании на среде Левенштейна – Йенсена [4].

Применение микобактериофага D29 для фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов МБТ ранее показано в двух работах американских авторов, в которых с использованием ПЦР был реализован принцип количественного определения ДНК микобактериофага для анализа его размножения в клетках МБТ [10, 19]. Принцип метода основан на том, что размножение микобактериофага угнетается соответственно ингибированию метаболизма МБТ ПТП. Однако исследования этих авторов не привели к созданию пригодной для практического применения тест-системы и соответствующего набора реагентов в связи с использованием сложной и многоступенчатой процедуры анализа. Предварительные данные о возможности применения микобактериофага при использовании упрощенного метода исследования были показаны нами [6].

Цель исследования: разработка новой тест-системы для ускоренного фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических

изолятов МБТ к ПТП первого и второго рядов на основе применения литических микобактериофагов.

Материалы и методы

Микобактериальные культуры и микобактериофаг. В работе использовали штамм нетуберкулезной микобактерии *Mycobacterium smegmatis* mc² 155 из коллекции ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи». Культуры 108 клинических изолятов МБТ получены из бактериологической лаборатории ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» после их первичного культивирования в жидкой питательной среде с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT. Микобактериофаг D29 был любезно предоставлен профессором Graham Hatful из Питтсбургского университета США.

Культивирование и определение биологической активности микобактериофага D29

Для приготовления препарата микобактериофага D29 готовили суспензию *M. smegmatis* после ее роста на плотной питательной среде Миддлбрук 7Н10 в объеме 20 мл жидкой среды 7Н9 с 2 мМ CaCl₂ с оптической плотностью 1,0. Затем эту суспензию инкубировали в течение суток при 37°C, после чего добавляли 1 мл микобактериофага D29 с концентрацией 10⁸/мл бляшкообразующих единиц (БОЕ) и инкубировали 72 ч при 37°C. Затем суспензию центрифугировали при 3 тыс. об/мин 15 мин. Супернатант фильтровали через стерильный миллипоровый фильтр 0,22 мк. Титр микобактериофага определяли при десятикратном титровании на чашках с *M. smegmatis*. Биологическую активность фага определяли, умножая число получаемых плаков (зоны лизиса) на чашках с газоном *M. smegmatis* на соответствующее разведение.

Противотуберкулезные препараты. В качестве ПТП использовали стрептомицин сульфат (STR), изониазид (INH), рифампицин (RIF), этамбутол гидрохлорид (ЕМВ), амикацин (АМК), моксифлоксацин (MXF), левофлоксацин (LEF), этионамид (ЕТН), канамицин сульфат (KAN), капреомицин сульфат (CAP). STR, INH, ЕМВ, АМК, MXF, LEF, KAN растворяли в стерильной дистиллированной воде. RIF и ЕТН растворяли в этиловом спирте 95%. Полученные рабочие растворы разливали в криопробирки и хранили при минус 70°C не более 6 мес.

Культивирование образцов с критическими концентрациями ПТП и микобактериофагом D29. Выделение ДНК

Культуры клинических изолятов МБТ, полученные в результате первичного культивирования в системе MGIT Bactec, вносили по 200 мкл в лунки 24-луночного культурального планшета. Количество используемых лунок определялось как (N+1), где N – количество проверяемых антибактериальных препаратов, 1 – контрольная лунка. В каждую

лунку, содержащую 200 мкл культуры клинического штамма МБТ, добавляли 800 мкл жидкой питательной среды Миддлбрук 7Н9, содержащей 10% ростовой добавки OADC и 1 мМ хлорида кальция. Далее в каждую лунку, кроме контрольной, вносили 10 мкл субстанции одного из проверяемых антибактериальных препаратов, содержащей критическую концентрацию этого препарата. После этого культуры МБТ в планшете инкубировали в течение 48 ч, а затем во все лунки, включая контрольную, вносили по 50 мкл микобактериофага D29 с активностью 10⁸ БОЕ/мл и продолжали инкубирование еще 48 ч.

На 5-е сут образцы переносили в микропробирки типа «эппендорф» объемом 1,5 мл, центрифугировали 10 мин при 13 000 об/мин. Затем аккуратно удаляли супернатант и к осадку добавляли по 200 мкл деионизированной воды, перемешивали содержимое пробирок на микроцентрифуге-встряхивателе и инкубировали в термостате при 95°C в течение 30 мин. После этого раствор ДНК использовали для исследования с помощью ПЦР-РВ.

Количественный анализ микобактериофага D29 и МБТ методом ПЦР-РВ

Для обнаружения микобактериофага D29 использовали специфический фрагмент из последовательности полного генома микобактериофага D29. Из этой последовательности были выбраны праймеры: D29-F (agc-cga-tca-gaa-gca-cgg-gc); D29-R (agc-ggc-tct-tag-gag-ggg-cc) и ДНК зонд Pb_D29_up_FAM [(FAM)-ag-cca-cga-act-cgc-gac-cca-cgg-(RTQ1)]. Для обнаружения и количественного анализа МБТ использовали специфические праймеры и ДНК-зонд из последовательности фрагмента однокопийного гена regX3 МБТ. Для проведения ПЦР-РВ использовали приборы CFX96 («Bio-Rad», США) и АНК-32 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Реакционная ПЦР-смесь объемом 25 мкл включала: разбавитель (в составе: 10х ПЦР-буфер (KCl, 500 мМ; Трис-HCl, pH 8,8); 25 мМ MgCl₂; 50%-ный глицерол; вода для ПЦР), эквимольную смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов (dNTP) по 250 мкМ каждого, флуоресцентный зонд Pb_D29_up_FAM в количестве 3 пмоль, праймеры D29-F и D29-R в количестве по 5 пмоль каждого праймера, смесь праймеров и зонда СПЗ «regX_MTB_ROX» (ООО «Синтол», Россия), 2,5 ед. Taq-полимеразы (ООО «Синтол», Россия) и 5 мкл образца ДНК. Амплификацию проводили по программе: 2 мин – 95°C; 40 циклов: 15 с – 95°C, 40 с – 63°C.

Результаты исследования

Определение лекарственной чувствительности МБТ к ПТП с помощью микобактериофага D29 представляет собой фенотипический метод, в котором размножение микобактериофагов коррелирует с ингибированием метаболизма МБТ ПТП, уровень которого определяется при количественном

анализе ДНК микобактериофага с использованием ПЦР-РВ.

Культуры клинических изолятов МБТ, полученные после первичного культивирования в жидкой питательной среде с применением автоматизированной системы Bactec MGIT, определенные как «положительные» и идентифицированные как МБТ, культивируют в жидкой питательной среде в присутствии ПТП в критических концентрациях с последующим добавлением микобактериофага D29. Так как литический микобактериофаг D29 размножается в микобактериях только при их активном метаболизме, то при сохранении чувствительности МБТ к определенному ПТП метаболизм их ингибируется, соответственно, бактериофаг не размножается. И, наоборот, при устойчивости МБТ к определенному ПТП их метаболизм остается активным и бактериофаг размножается.

Технология метода, ранее описанная в работах S. Pholwat et al. 2012 [19] и S. Foongladda et al. [10], нами модифицирована и усовершенствована. Мы сократили количество необходимых процедур (этапы концентрирования культуры МБТ) и изменили формат проведения исследований (24-луночный планшет).

Обнаружение специфических фрагментов нуклеиновых кислот микобактериофага D29 и МБТ проводили методом мультиплексной ПЦР-РВ.

В разработанной мультиплексной ПЦР-РВ-системе используются две независимые реакции, которые проводятся в одной пробирке одновременно.

Первая реакция (по каналу FAM) позволяет обнаружить специфический фрагмент ДНК микобактериофага D29. Наличие положительной динамики изменения флуоресценции по отношению к отрицательному контролю для этой реакции свидетельствует о наличии в образце ДНК микобактериофага D29. Вторая реакция (по каналу ROX) позволяет обнаружить специфический фрагмент ДНК гена *regX*, представленного в геноме МБТ одной копией. Наличие положительной динамики изменения флуоресценции по отношению к отрицательному контролю для этой реакции свидетельствует о наличии в образце ДНК МБТ.

Так как в качестве анализируемого образца может быть любой образец культуры клинического изолята МБТ, то вторая реакция является генетическим маркером подтверждения присутствия МБТ и играет роль внутреннего контроля, контролируя возможное ингибирование ПЦР-РВ-реакции в целом.

Чувствительность клинических изолятов МБТ определяли путем сравнения значений пороговых циклов флуоресценции в ПЦР-РВ, соответствующих количеству микобактериофага D29 в образцах, между контрольной пробой (контролем роста культуры без ПТП) и опытной – с использованием критической концентрации ПТП. Образец интерпретировался как чувствительный, если разница

в значениях пороговых циклов между контролем без ПТП (КР) и исследуемым образцом в присутствии конкретного ПТП составляла 3 цикла и более: $\Delta Ct = |Ct_{\text{ПТП}} - Ct_{\text{КР}}| \geq 3$, образец интерпретировался как устойчивый, если $\Delta Ct = |Ct_{\text{ПТП}} - Ct_{\text{КР}}| < 3$.

Для исключения недостоверных результатов в каждый опыт обязательно включали контроль размножения фага, т. е. начальное количество фага, добавляемое к культуре МБТ. Результаты определения чувствительности/устойчивости МБТ считали достоверными только при получении разницы в пороговых циклах ПЦР-РВ (ΔCt) между контролем фага и контрольной пробой образца (КР – контроль роста культуры без ПТП) не менее 3,0-3,5 цикла. Такая разница обусловлена формулой расчета количества продукта, получаемого при ПЦР-РВ-амплификации ($Q_n = Q_0 \times (1 + E)^n$, где Q_0 – исходное количество ДНК-матрицы, E – эффективность амплификации, n – число циклов амплификации) и аналитическими характеристиками ПЦР-РВ системы для количественного анализа фага и МБТ. Эффективность амплификации всех реакций используемой мультиплексной системы равна 0,90-1 (90-100%), что соответствует увеличению продукта за один цикл амплификации в 1,9-2,0 раза. Следовательно, разница между пороговыми циклами для образцов в 3,5 цикла ($\Delta Ct = 3,5$) будет соответствовать разнице в количестве исходной ДНК в 10 раз, то есть свидетельствовать о размножении фага в контрольной пробе образца.

Примеры интерпретации результатов представлены на рис. 1, 2, 3.

В табл. 1 представлены цифровые данные о тестировании трех культур МБТ к 8 ПТП.

Для штамма H37Rv (рис. 1) разница в пороговых циклах ПЦР-РВ между контролем без антибиотика и пробами с ПТП составляет более 10 циклов ($Ct > 10$) для любого ПТП. Контроль размножения фага, т. е. разница между пороговым циклом контроля фага ($Ct_{\text{КФ}}$), соответствующего количеству фага, добавляемому к образцу, и пороговым циклом контроля культуры без ПТП ($Ct_{\text{КР}}$) составляет 11,88 цикла ($Ct_{\text{фага}} = Ct_{\text{КФ}} - Ct_{\text{КР}} = 30,07 - 18,19 = 11,88$), что свидетельствует об увеличении количества фага в контрольной пробе без ПТП более чем в 10^3 раз. При этом количество микобактериофага D29 в образцах с ПТП не изменилось относительно начального количества фага, добавленного к образцу ($Ct_{\text{фага}} \approx Ct_{\text{ПТП}}$). Штамм H37Rv является эталоном чувствительной культуры.

В противоположность штамму H37Rv культура МБТ № 51 (рис. 2) устойчива ко всем анализируемым ПТП. Разница в пороговых циклах ПЦР-РВ ΔCt составляет от 0,49 до 1,17 при значении контроля размножения фага ($\Delta Ct_{\text{фага}}$), равном 9,33 цикла.

Культура МБТ № 25 (рис. 3) является культурой с множественной лекарственной устойчивостью, устойчива к 7 тестируемым ПТП ($\Delta Ct = 0,18 \div 2,21$) и чувствительна лишь к этамбутолу ($\Delta Ct = 3,73$).

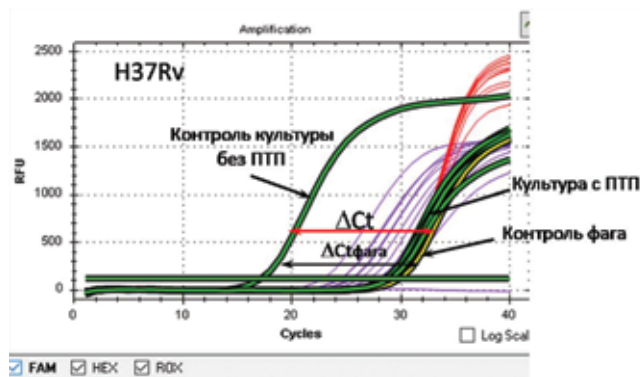


Рис. 1. Результаты анализа музейной культуры МБТ H37Rv – чувствительна ко всем тестируемым ПТП

Fig. 1. The results of testing the museum culture of MTB H37Rv – sensitive to all tested anti-tuberculosis

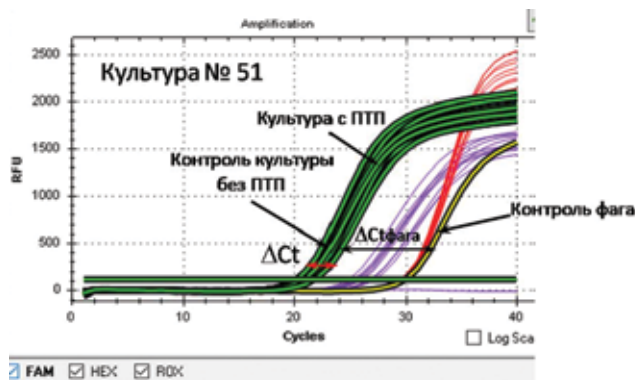


Рис. 2. Результаты анализа культуры МБТ № 51 – устойчива ко всем тестируемым ПТП

Fig. 2. The results of testing MTB culture no. 51 – sensitive to all tested anti-tuberculosis

Критериями достоверности полученных результатов являются два контроля: контроль образца без ПТП и контроль размножения фага. Пороговый цикл для контрольной пробы без ПТП должен иметь либо наименьшее значение по сравнению с пробами с ПТП, либо значение не более чем на 3 цикла больше, чем наименьшее значение порогового цикла пробы с ПТП: $Ct_{ПТП} + 3 < Ct_{кр} < Ct_{ПТП}$. Получение значения порогового цикла для контро-

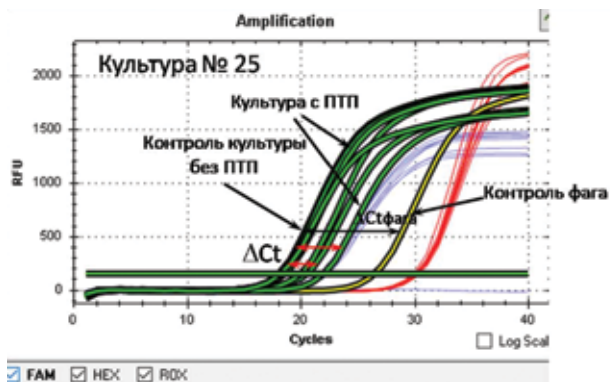


Рис. 3. Результаты анализа культуры МБТ № 25 – устойчива к нескольким тестируемым ПТП, сохранена чувствительность к одному из тестируемых ПТП

Fig. 3. The results of testing MTB culture no. 25 – resistant to several anti-tuberculosis drugs; sensitive to 1 anti-tuberculosis drug

ля без ПТП $Ct_{кр} > Ct_{ПТП} + 3$ будет свидетельствовать о некорректном анализе контрольной пробы без ПТП, и результаты по всем ПТП для этого образца признаются недостоверными. Контроль размножения фага, т. е. разница между пороговым циклом контроля фага $Ct_{кф}$, соответствующего количеству фага, добавляемому к образцу, и пороговым циклом контроля пробы без ПТП должен составлять более 3 циклов ($\Delta Ct_{фага} = Ct_{кф} - Ct_{кр} > 3$), что свидетельствует об увеличении количества фага в контрольной пробе без ПТП не менее чем в 10 раз.

Разработанная технология на основе применения микобактериофагов в нашем исследовании получила рабочее название «ТБ-фаг-ЛЧ». Далее было проведено сравнение результатов определения лекарственной чувствительности клинических изолятов МБТ, проведенных с помощью «ТБ-фаг-ЛЧ» и в автоматизированной системе Bactec MGIT, рассматриваемой в качестве эталонного метода сравнения [12, 14]. Совпадения оценки лекарственной чувствительности МБТ к ПТП методом «ТБ-фаг-ЛЧ» и в системе Bactec MGIT признавались «истинным» результатом: истинно-устойчивые (ИУ) или истинно-чувствительные (ИЧ). При несовпадении с данными Bactec MGIT фиксировались ложно-устойчивые (ЛУ) и ложно-чувствительные (ЛЧ)

Таблица 1. Результаты анализа методом ускоренного определения лекарственной чувствительности МБТ к 8 ПТП с помощью микобактериофага D29

Table 1. Results of rapid drug sensitivity testing of MTB to 8 anti-tuberculosis drugs using mycobacteriophage D29

№ культуры	Контр. фага, $Ct_{кф}$	Контр. без ПТП, $Ct_{кр}$	$\Delta Ct_{фага}$	$\Delta Ct = Ct_{ПТП} - Ct_{кр} $							
				STR	INH	RIF	EMB	AMK	MXF	LEF	KAN
H37Rv	30,07	18,19	11,88	10,54	10,90	10,86	10,46	10,48	10,81	10,80	10,10
51	30,00	20,67	9,33	0,54	0,49	0,24	1,17	0,44	0,56	0,91	0,04
25	26,32	18,17	8,15	0,30	0,08	0,24	3,73	0,06	2,21	0,18	1,78

Примечание: здесь и в табл. 2 – жирным шрифтом выделены данные, свидетельствующие о наличии лекарственной устойчивости МБТ к ПТП

результаты метода «ТБ-фаг-ЛЧ». Для «ТБ-фаг-ЛЧ» определены «чувствительность» и «специфичность» с помощью следующих формул:

$$Чувствительность = \frac{ИУ}{ИУ+ЛЧ} \times 100\%$$

обозначает частоту (%) определения тестируемым методом лекарственной устойчивости среди лекарственно-устойчивых штаммов МБТ (по данным эталона);

$$Специфичность = \frac{ИЧ}{ИЧ+ЛУ} \times 100\%$$

обозначает частоту (%) отсутствия определения тестируемым методом лекарственной устойчивости среди лекарственно-чувствительных штаммов МБТ (по данным эталона).

Интервалы чувствительности и специфичности (с доверительной вероятностью 95%) определения лекарственной чувствительности МБТ с помощью «ТБ-фаг-ЛЧ» для образцов культур, истинно лекарственно-устойчивых и истинно лекарственно-чувствительных, определяли по методу Клоппера и Пирсона [7].

Всего была изучена лекарственная чувствительность: 108 клинических изолятов к стрептомицину, изониазиду, рифампицину и этамбутолу; 90 клинических изолятов к амикацину, моксифлоксацину, левофлоксацину и канамицину;

56 клинических изолятов к этионамиду и капреомицину (табл. 2).

Как видно из табл. 2, определение лекарственной чувствительности к изониазиду, рифампицину, левофлоксацину, этионамиду и капреомицину новым методом «ТБ-фаг-ЛЧ» продемонстрировало 100%-ную чувствительность при 100%-ной специфичности. Несколько ниже чувствительность к стрептомицину – 98,5% при 100%-ной специфичности и моксифлоксацину – 94,1% при 98,6%-ной специфичности. Самые низкие показатели были показаны для амикацина – чувствительность 88,2% при специфичности 94,5% и этамбутола – чувствительность 86% при специфичности 96,9%, что соответствует таковым при различных молекулярно-генетических методах [3, 14].

Важным показателем для клинического использования метода является длительность исследования до получения результата. При использовании «ТБ-фаг-ЛЧ» данные о лекарственной чувствительности клинического изолята МБТ могут быть получены через 5 сут по сравнению с 8-10 сут при определении лекарственной чувствительности изолята МБТ с помощью Bactec MGIT.

Методы полногеномного секвенирования для быстрого определения лекарственной чувствительности клинических изолятов МБТ к ПТП, анализируемые в сравнении с Bactec MGIT, позволили

Таблица 2. Результаты сравнительных исследований клинических изолятов МБТ с помощью тест-системы «ТБ-фаг-ЛЧ» и автоматизированной системы Bactec MGIT

Table 2. The results of comparative tests of MTB clinical isolates using the test system of TB-fag-LC and Bactec MGIT

ПТП	Критические концентрации, мкг/мл	Кол-во штаммов	Рез-ты Bactec MGIT	Кол-во образцов	Результаты «ТБ-фаг-ЛЧ»		Характеристики «ТБ-фаг-ЛЧ» (%)			
					S	R	Чувствительность	Интервал чувствительности с вероятностью 95%	Специфичность	Интервал специфичности с вероятностью 95%
Стрептомицин	1	108	S	43	43 (ИЧ)	0 (ЛУ)	98,5	91,7-100	100	91,8-100
	R		65	1 (ЛЧ)	64 (ИУ)					
Изониазид	0,1		S	50	50 (ИЧ)	0 (ЛУ)	100	93,8-100	100	92,9-100
	R		58	0 (ЛЧ)	58 (ИУ)					
Рифампицин	1		S	59	59 (ИЧ)	0 (ЛУ)	100	92,7-100	100	93,9-100
	R		49	0 (ЛЧ)	49 (ИУ)					
Этамбутол	5		S	65	63 (ИЧ)	2 (ЛУ)	86	72,1-94,7	96,9	89,3-99,6
	R		43	6 (ЛЧ)	37 (ИУ)					
Амикацин	1	90	S	73	69 (ИЧ)	4 (ЛУ)	88,2	63,6-98,5	94,5	86,6-98,5
	R		17	2 (ЛЧ)	15 (ИУ)					
Моксифлоксацин	1		S	73	72 (ИЧ)	1 (ЛУ)	94,1	71,3-99,9	98,6	92,6-100
	R		17	1 (ЛЧ)	16 (ИУ)					
Левофлоксацин	1,5		S	69	69 (ИЧ)	0 (ЛУ)	100	83,9-100	100	94,8-100
	R		21	0 (ЛЧ)	21 (ИУ)					
Канамицин	2,5		S	60	60 (ИЧ)	0 (ЛУ)	86,7	69,3-96,2	100	94-100
	R		30	4 (ЛЧ)	26 (ИУ)					
Этионамид	5	56	S	31	31 (ИЧ)	0 (ЛУ)	100	86,3-100	100	88,8-100
	R		25	0 (ЛЧ)	25 (ИУ)					
Напреомицин	2,5		S	49	49 (ИЧ)	0 (ЛУ)	100	59-100	100	92,7-100
			R	7	0 (ЛЧ)	7 (ИУ)				

Заключение

определить их прогноз чувствительности к изониазиду, рифампицину, амикацину, канамицину, стрептомицину в пределах 94-100% при специфичности не менее 99%. Однако прогноз чувствительности для этамбутола составил 62,6%, капреомицина – 83%, моксифлоксацина – 81% [14, 21]. При этом, по мнению экспертов, технологии полногеномного секвенирования могут проводиться только в крупных централизованных лабораториях и стоимость каждого исследования может быть в 5 раз и более выше по сравнению с фенотипическими методами.

Разработанная нами тест-система «ТБ-фаг-ЛЧ», сочетающая фенотипический и молекулярно-генетический методы, по эффективности не уступает основным используемым в настоящее время методам определения лекарственной чувствительности МБТ. Предварительные расчеты показали, что себестоимость определения чувствительности к одному препарату может быть в 8-10 раз ниже таковой при использовании системы Bactec MGIT.

На основе проведенных исследований с применением литического микобактериофага D29 и мультиплексного ПЦР-анализа разработан усовершенствованный фенотипический метод (тест-система) ускоренного до 5 дней определения чувствительности к ПТП клинических изолятов МБТ, полученных при первичном культивировании в системе Bactec MGIT.

Сравнительные исследования нового фенотипического метода определения лекарственной чувствительности с эталонным методом (Bactec MGIT) определили его чувствительность для разных препаратов на уровне 86-100% при специфичности 94,5-100%.

Предварительные расчеты себестоимости соответствующего перспективного набора реагентов предполагают его высокую экономическую эффективность.

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. Аляпкина Ю. С., Алексеев Я. И., Варламов Д. А., Домотенко Л. В., Шипина Л. К., Владимирский М. А. Разработка технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам резервного ряда: фторхинолонам, амикацину и капреомицину // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 69-75.
2. Аляпкина Ю. С., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Алексеев Я. И., Черноусова Л. Н., Владимирский М. А. Изучение спектра и частоты встречаемости мутаций гена *embB* микобактерий туберкулезного комплекса, ассоциируемых с устойчивостью к этамбутолу, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени // Туб. и болезни легких – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 27-35. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35.
3. Владимирский М. А., Аляпкина Ю. С., Варламов Д. А. и др. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 38-44.
4. Домотенко Л. В., Морозова Т. П., Шемьякин И. Г., Шелепин А. П. Опыт использования ТБ тест набора для ускоренного определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 122-130.
5. Михайлович В. М., Лапа С. А., Грядун Д. А., Владимирский М. А., Шипина Л. К. и др. Использование методов гибридизации и ПЦР на специализированном ТБ-микробиочипе для обнаружения рифампицин-резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2001. – Т. 131, № 1. – С. 112-117.
6. Смирнова Н. С., Шипина Л. К., Лапенкова М. Б., Владимирский М. А. Применение литического микобактериофага D29 для разработки ускоренного фенотипического метода определения чувствительности микобактерий туберкулеза к широкому спектру противотуберкулезных препаратов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 12. – С. 757-763.
7. Clopper-Pearson Confidence Interval; Clopper C., Pearson E. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial // *Biometrika*. – Vol. 26, № 4. – P. 404-413. doi:10.2307/2331986.
8. Denking C. M., Schumacher S. G., Boehme C. C. et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 435-446.
9. Dicks Kr., Stout J. Molecular diagnostics for *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Ann. Rev. Med.* – 2019. – Vol. 70. – P. 77-90.
1. Alyapkina Yu.S., Alekseev Ya.I., Varlamov D.A., Domotenko L.V., Shipina L.K., Vladimirskiy M.A. Development of real-time PCR technology for rapid drug susceptibility testing of tuberculous mycobacteria to second line drugs: fluoroquinolones, amikacin, capreomycin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 69-75. (In Russ.)
2. Alyapkina Yu.S., Larionova E.E., Smirnova T.G., Alekseev Ya.I., Chernousova L.N., Vladimirskiy M.A. Investigation of ranges and frequency of mutations in the *embB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* associated with resistance to ethambutol using real-time polymerase chain reaction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 27-35. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35.
3. Vladimirskiy M.A., Alyapkina Yu.S., Varlamov D.A. et al. Use of real-time PCR for detection and monitoring of transmission of drug resistant strains of tuberculous mycobacteria. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2008, no. 4, pp. 38-44. (In Russ.)
4. Domotenko L.V., Morozova T.P., Shemyakin I.G., Shelepin A.P. Experience of the use of TB test kit for rapid drug susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2020, vol. 65, no. 2, pp. 122-130. (In Russ.)
5. Mikhaylovich V.M., Lapa S.A., Gryadunov D.A., Vladimirskiy M.A., Shipina L.K. et al. Use of hybridization and PCR techniques on the special TB microchip for detection of Rifampicin resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2001, vol. 131, no. 1, pp. 112-117. (In Russ.)
6. Smirnova N.S., Shipina L.K., Lapenkova M.B., Vladimirskiy M.A. The use of lytic mycobacteriophage D29 to develop the rapid phenotypic method to test sensitivity of tuberculous mycobacteria to a wide range of anti-tuberculosis drugs. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2017, vol. 62, no. 12, pp. 757-763. (In Russ.)
7. Clopper-Pearson Confidence Interval; Clopper C., Pearson E. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, vol. 26, no. 4, pp. 404-413. doi:10.2307/2331986.
8. Denking C.M., Schumacher S.G., Boehme C.C. et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, pp. 435-446.
9. Dicks Kr., Stout J. Molecular diagnostics for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Ann. Rev. Med.*, 2019, vol. 70, pp. 77-90.

10. Foonglada S., Klayut W., Chinli R., Pholwat S. et al. Use of mycobacteriophage quantitative PCR on MGIT broths for a rapid tuberculosis antibiogram // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 1523-1528.
11. Genestet C., Hodille E., Berland J. L. et al. Whole-genome sequencing in drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in routine practice in Lyon, France // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105912.
12. Global tuberculosis report 2019. World Health Organisation – 2019.
13. Grace Lin S., Desmond E., Bonato D., Gross W., Siddiqi S. Multicenter Evaluation of BACTEC MGIT 960 System for Second Line Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Complex // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, № 11. – P. 3630-3634.
14. Heyckendorf J., Andres S., Koser Cl. et al. What is a resistance. Impact of phenotypic versus Molecular drug resistance testing on therapy for multi and extensively drug resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62. – P. 1-12.
15. Horne D. J., Pinto L. M., Arentz M., Lin S.-Y. G., Desmond E., Flores L. L. et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51. – P. 393-401.
16. Hunt M., Bradley Ph., Lapierre S. et al. Antibiotic resistance prediction for *Mycobacterium tuberculosis* from genome sequence data with Mykrobe // *Wellcome Open Research.* – 2019. – Vol. 4. – P. 1-32.
17. Nathavitharama R., Cudahy P., Shumacher S et al. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. doi: 10.1183/13993003.01075-2016.
18. Nosova E., Zimenkov D., Khakhalina A. A comparison of the Sensititre MycoTB Plate, Bactec MGIT 960, and a microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Moscow, Russia // *PLOS One* – 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0167093.
19. Pholwat S., Ehdaie B., Foonglada S., Kelly K., Houpt E. Real-time PCR using mycobacteriophage DNA for rapid phenotypic drug susceptibility results for *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiology* – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 754-761.
20. Rice J. P., Seifert M., Moser K. S., Rodwell T. C. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting // *PLOS One.* – 2017. – Vol. 12. doi: 10.1371/journal.pone.0186139.
21. Schön T., Miotto P., Köser C. U., Viveiros M., Böttger E., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. // *Clin. Microbiol. Infect* – 2017. – Vol. 23. – P. 154-160.
22. van Beek J., Haanpera M., Smit P. et al. Evaluation of whole genome sequencing and software tools for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Microbiol. Infection.* – 2019. – Vol. 25. – P. 82-86.
23. Walker T. M., Kohl T. A., Omar S. V. et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 1193-1202.
10. Foonglada S., Klayut W., Chinli R., Pholwat S. et al. Use of mycobacteriophage quantitative PCR on MGIT broths for a rapid tuberculosis antibiogram. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1523-1528.
11. Genestet C., Hodille E., Berland J.L. et al. Whole-genome sequencing in drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in routine practice in Lyon, France. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105912.
12. Global tuberculosis report 2019. World Health Organisation, 2019.
13. Grace Lin S., Desmond E., Bonato D., Gross W., Siddiqi S. Multicenter Evaluation of BACTEC MGIT 960 System for Second Line Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 11, pp. 3630-3634.
14. Heyckendorf J., Andres S., Koser Cl. et al. What is a resistance. Impact of phenotypic versus Molecular drug resistance testing on therapy for multi and extensively drug resistant tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, pp. 1-12.
15. Horne D.J., Pinto L.M., Arentz M., Lin S.-Y.G., Desmond E., Flores L.L. et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, pp. 393-401.
16. Hunt M., Bradley Ph., Lapierre S. et al. Antibiotic resistance prediction for *Mycobacterium tuberculosis* from genome sequence data with Mykrobe. *Wellcome Open Research*, 2019, vol. 4, pp. 1-32.
17. Nathavitharama R., Cudahy P., Shumacher S et al. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49. doi: 10.1183/13993003.01075-2016.
18. Nosova E., Zimenkov D., Khakhalina A. A comparison of the Sensititre MycoTB Plate, Bactec MGIT 960, and a microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Moscow, Russia. *PLOS One*, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0167093.
19. Pholwat S., Ehdaie B., Foonglada S., Kelly K., Houpt E. Real-time PCR using mycobacteriophage DNA for rapid phenotypic drug susceptibility results for *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiology*, 2012, vol. 50, no. 3, pp. 754-761.
20. Rice J.P., Seifert M., Moser K.S., Rodwell T.C. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting. *PLoS One*, 2017, vol. 12. doi: 10.1371/journal.pone.0186139.
21. Schön T., Miotto P., Köser C.U., Viveiros M., Böttger E., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2017, vol. 23, pp. 154-160.
22. van Beek J., Haanpera M., Smit P. et al. Evaluation of whole genome sequencing and software tools for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Infection*, 2019, vol. 25, pp. 82-86.
23. Walker T.M., Kohl T.A., Omar S.V. et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, pp. 1193-1202.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Лапенкова Марина Борисовна

научный сотрудник лаборатории иммунопатологии
и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: manyshik@list.ru

Арустамова Грета Артушевна

лаборант-исследователь лаборатории иммунопатологии
и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: alueva2011@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Marina B. Lapenkova

Researcher of Laboratory of Immunopathology
and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: manyshik@list.ru

Greta A. Arustamova

Research Assistant of Laboratory of Immunopathology
and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: alueva2011@mail.ru

Аляпкина Юлия Сергеевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: yulisyntol@mail.ru

Владимирский Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: mvladimirskij@mail.ru

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
127055, Москва, пл. Борьбы, д. 11.

Филиппов Павел Николаевич

врач микробиологической лаборатории.
E-mail: eldig90@yandex.ru

Лазебный Сергей Вячеславович

заведующий микробиологической лабораторией.
E-mail: nelazebnyi@mail.ru

Yulia S. Alyapkina

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: yulisyntol@mail.ru

Mikhail A. Vladimirskiy

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

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,
11, Borby Sq.,
Moscow, 127055.

Pavel N. Filippov

Doctor of Microbiological Laboratory
Email: eldig90@yandex.ru

Sergey V. Lazebny

Head of Microbiological Laboratory.
Email: nelazebnyi@mail.ru

Поступила 1.03.2020

Submitted as of 1.03.2020

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения¹, бросающий вызов привычному подходу

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки^{2,5}
- Высокий барьер для развития резистентности^{2,5}
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай
Таргетное наименование препарата: Тивикай/Писко. **Регистрационный номер:** ЛП-002535. **МНН:** долуферавир/долуферавир. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долуферавир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долуферавира). **Показания к применению:** Лечение ВПН-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долуферавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дефетимидом, пилосидом или фампридином (также известным как дальфампридин), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долуферавир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долуферавира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долуферавира следует оценить риски и пользу продолжения приема долуферавира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВПН-инфицированным женщинам по возможности рекомендуется отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВПН-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. **Взрослым (от 18 лет и старше)** пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай — 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, невририном, рифампицином и тирапирином в сочетании с ритапирином — 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) — 50 мг 2 раза в сутки. **Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более,** которые ранее не получали лечение ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай — 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендованной дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головкружение, рвота, метеоризм, боль в верхней области живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели приема препаратом Тивикай отмечались повышение концентрации креатинина, сахара в крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай отсутствуют. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долуферавир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долуферавир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, РРР и ВСРР; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снизить концентрацию долуферавира в плазме крови и уменьшить его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или РРР, может повысить концентрацию долуферавира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, невририном, тирапирином/ритапирином, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антиагентов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВПН-инфицированных пациентов, получающих АРВ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРВ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВПН-инфекции. Возможно применение долуферавира в составе двухкомпонентной терапии с рилпирином для лечения инфекции ВПН-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВПН-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРВ. Возможно применение долуферавира в составе двухкомпонентной терапии с ламивудином для лечения инфекции ВПН-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из поликарбоната высокой плотности, снабженный полипропиленовой термостойкой пленкой и несъемной крышечкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в паку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Если вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения препаратов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Ариус В» — АО «ЛексОСметКлиан Трейд» или телефону: +7 495 777-89-00, факс: +7 495 777-89-04 или по электронной почте: EAEU.PVAcustomer@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 678-02-30, или по электронной почте: pharmrosadramadoc@ros.ru.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература: 1. Hoffmann C, J. Rockett. HIV 2015/16, Medizin Fokus Verlag, Hamburg — 2015, 776. 2. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 3. Clotet B et al. on behalf of the INST14915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 4. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9668):735-743.5. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Регистрационное удостоверение ЛП-002535 от 10.03.2020. 7. University of Liverpool Drug Interactions chart, <http://www.hiv-druginteractions.org> (дата обращения: 14.10.2019). 8. Shah BM et al. Pharmacotherapy. 2013;33(10):1107-15.

PM-RU-DL-ADVT-200003 май 2020

Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Тивикай
долуферавир

Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензиям группы компаний ViiV Healthcare



Искусственный интеллект в скрининге рака легкого: оценка диагностической точности алгоритма для анализа низкодозовых компьютерных томографий

С. П. МОРОЗОВ¹, А. В. ВЛАДИМИРСКИЙ¹, В. А. ГОМБОЛЕВСКИЙ¹, В. Г. КЛЯШТОРНЫЙ¹, И. А. ФЕДУЛОВА², Л. А. ВЛАСЕНКОВ²

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ», Москва, РФ
²ООО «Филиппс Инновационные Лаборатории РУС», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проведена независимая оценка диагностической точности алгоритма искусственного интеллекта для выявления очагов поражения на низкодозовых компьютерных томограммах. Использован датасет, сформированный в рамках программы скрининга рака легкого в г. Москве. Определены следующие показатели: чувствительность – 0,817%, специфичность – 0,925%, точность – 0,860%, площадь под характеристической кривой – 0,930. Высокие показатели точности, полученные при независимом тестировании, свидетельствуют о хорошей воспроизводимости результатов работы искусственного интеллекта на независимых данных, относящихся к популяции г. Москвы.

Ключевые слова: искусственный интеллект, рак легкого, скрининг, низкодозовая компьютерная томография, точность

Для цитирования: Морозов С. П., Владимирский А. В., Гомболевский В. А., Кляшторный В. Г., Федулова И. А., Власенков Л. А. Искусственный интеллект в скрининге рака легкого: оценка диагностической точности алгоритма для анализа низкодозовых компьютерных томографий // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 24-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-24-31>

Artificial intelligence in lung cancer screening: assessment of the diagnostic accuracy of the algorithm analyzing low-dose computed tomography

S. P. MOROZOV¹, A. V. VLADZIMIRSKIY¹, V. A. GOMBOLEVSKIY¹, V. G. KLYASHTORNY¹, I. A. FEDULOVA², L. A. VLASENKOV²

¹Moscow Scientific Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedical Technology, Moscow, Russia
²Philips Innovation Labs Rus, Moscow, Russia

ABSTRACT

The diagnostic accuracy of the artificial intelligence algorithm aimed to detect lesions on low-dose computer tomograms has been independently assessed. The dataset formed as part of the lung cancer screening program in Moscow was used. The following indicators have been defined: sensitivity – 0.817%, specificity – 0.925%, accuracy – 0.860%, area under the characteristic curve – 0.930. High accuracy rates demonstrated through the independent assessment indicate a good reproducibility of the results by artificial intelligence using independent data about the population of Moscow.

Key words: artificial intelligence, lung cancer, screening, low-dose computed tomography, accuracy

For citations: Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V., Gombolevskiy V.A., Klyashtorny V.G., Fedulova I.A., Vlasenkov L.A. Artificial intelligence in lung cancer screening: assessment of the diagnostic accuracy of the algorithm analyzing low-dose computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 24-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-24-31>

Для корреспонденции:

Владимирский Антон Вячеславович
E-mail: a.vladzimirsky@npcmr.ru

Correspondence:

Anton V. Vladzimirskiy
Email: a.vladzimirsky@npcmr.ru

В ряду многочисленных онкологических заболеваний злокачественные новообразования (ЗНО) легких отличаются агрессивным течением и высоким уровнем летальности. Распространенность и сложность лечения сделали рак легкого одной из ключевых проблем современного здравоохранения. Наибольшие шансы для положительного исхода дает только выявление болезни на ранних стадиях, поэтому во многих странах мира осуществляются программы скрининга рака легкого, основанные на низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ). Эффективность такого скрининга подтверждается достоверным снижением летальности [12, 13, 18-20]. В 2017 г. организован проект «Московский скрининг рака легкого с помощью НДКТ», организационные аспекты и показатели эффективности которого опубликованы ранее (в частности, показано повышение выявляемости ЗНО легких

на I–II стадиях) [1, 3]. Основным результатом проекта можно считать обоснование необходимости масштабирования его принципов и методологии. Однако, по предварительным подсчетам, расширение программы скрининга на общегосударственный уровень потребует дополнительно участия 2,4 тыс. врачей-рентгенологов достаточной квалификации. По данным научных публикаций, в сфере лучевой диагностики сложился дисбаланс между оснащенностью аппаратурой и обеспеченностью кадрами [4-6]. В этих условиях изыскать дополнительные людские ресурсы практически невозможно. Этим объясняется необходимость внедрения современных методов цифровизации, в частности интеллектуальных технологий, для автоматизации первичного анализа НДКТ в программах скрининга.

Сейчас искусственный интеллект (ИИ) проходит фазу становления в лучевой диагностике: интенсив-

но разрабатываются математические и технические аспекты, проводятся клинические испытания, обсуждаются вопросы нормативно-правового обеспечения, этики, качества и безопасности [21].

Еще в 2005 г. разработана нейронная сеть для классификации злокачественных и доброкачественных очагов при НДКТ. Точность ее работы характеризовалась показателем «площадь под характеристической кривой», равным 0,882 [22]. В этой разработке был минимальный объем датасета для обучения (данные 73 пациентов) и отсутствовала внешняя валидация. В настоящее время успешно применяются различные CAD-системы, повышающие точность выявления очагов и снижающие риски их пропуска (особенно при массовых обследованиях). Есть данные, свидетельствующие о том, что использование CAD-систем отличается большей чувствительностью при выявлении очагов в легких, чем двойное чтение низкодозовых компьютерных томограмм. Вместе с тем на результативность применения таких цифровых инструментов влияют индивидуальные особенности – толщина слоя, доза, локализация и размер очагов [7, 15].

Предлагаются алгоритмы шумоподавления, повышения диагностической значимости НДКТ путем обогащения данными из стандартных компьютерных томограмм, создания реконструкций [10, 24, 25].

Ведутся разработки по автоматизации выявления очагов на основе сверхточных нейронных сетей. Задачами таких алгоритмов преимущественно являются следующие: детекция очагов, определение злокачественности очагов. В настоящее время большинство исследователей сосредоточены именно на первой задаче [8, 11].

Предложен алгоритм для анализа стандартных компьютерных томограмм грудной клетки для выявления очагов в легких и снижения трудозатрат врача, связанных с анализом и описанием изображений. Достигнуты следующие значения диагностической ценности: чувствительность – 95,2-96,4%, специфичность – 93,2-95,6%, согласованность (каппа Козна) – 0,926-0,938. Лучшие значения достигнуты для исследований с толщиной слоя 1 мм, чем с толщиной 5 мм [16]. При этом данная разработка не предназначена для НДКТ, что ограничивает ее применение в программах скрининга.

Таким образом, отмечается явный дефицит достаточно валидированных разработок в сфере анализа низкодозовых компьютерных томограмм легких.

Несколько месяцев назад международной командой исследователей опубликованы данные разработки и тестирования алгоритма ИИ для анализа низкодозовых компьютерных томограмм легких, получаемых в процессе скрининга [23]. С учетом формулировок медицинских задач для алгоритма и результатов оценки его диагностической точности на нескольких отличающихся датасетах нами принято решение о проведении независимого тестиро-

вания этого решения. Важность проверки алгоритма на данных московской популяции обусловлена следующим фактом: в настоящее время в открытом доступе находятся не менее пяти датасетов низкодозовых компьютерных томограмм из программ скрининга, используемых разработчиками для обучения и валидации алгоритмов. Практически все эти базы сформированы из результатов обследований популяции Северной Америки и Азии. К тому же часть из них содержат исключительно данные пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких [8, 16]. В силу указанных ограничений опубликованные результаты валидации алгоритмов ИИ не могут быть масштабированы на популяцию Российской Федерации без дополнительного исследования.

Цель: оценить диагностическую точность алгоритма выявления очагов поражения при НДКТ с использованием независимого датасета, сформированного в рамках программы скрининга ЗНО легких в Москве.

Материалы и методы

Проведено слепое ретроспективное диагностическое исследование в соответствии с методологией для испытаний ИИ в сфере лучевой диагностики [2, 17].

Датасет для исследования сформирован в 2019 г. в НПКЦ ДиТ ДЗМ с использованием базы данных результатов программы скрининга рака легкого методом НДКТ [3]. Отбор случаев из базы в датасет проводился случайным образом.

В датасет включены данные 100 лиц, прошедших скрининговое обследование и подписавших информированное добровольное согласие в городских поликлиниках Москвы. Всего было 80 мужчин (средний возраст $64,8 \pm 9,4$ года) и 20 женщин (средний возраст $65,9 \pm 8,3$ года); лица европеоидной расы, жители Москвы.

Датасет разделен на две подгруппы: «норма» ($n = 32$) и «патология» ($n = 68$).

Общие критерии для подгрупп «норма» и «патология»:

- лица от 55 до 80 лет;
 - индекс курения – более 30 пачка/лет;
 - курение или отказ от курения в пределах 15 лет;
 - отсутствие симптомов (кроме кашля, мокроты, одышки, связанных с курением);
 - отсутствие компьютерной томографии органов грудной клетки в течение последнего года;
 - отсутствие в течение последнего месяца повышения температуры тела более $37,5^{\circ}\text{C}$, кровохарканья, розовой или «ржавой» мокроты, болей в грудной клетке, сиплого голоса, необъяснимого похудания;
 - отсутствие рака легкого и метастазов в легких.
- Критерии отнесения к подгруппе «норма»:

- первичные НДКТ из программы скрининга рака легкого;
 - после первичного исследования имеется повторная скрининговая НДКТ, выполненная более чем через 600 дней после первичного исследования;
 - после первичного и повторного скрининговых исследований у пациента не выявлено рака легкого.
- Критерии отнесения к подгруппе «патология»:
- в течение 3 мес. после первичной НДКТ для скрининга верифицировано ЗНО легкого.

Всем обследуемым была выполнена НДКТ грудной клетки. Исследования проводились на 10 компьютерных томографах, имеющих 64 среза Toshiba Aquilion 64 и Toshiba CLX. В процессе выполнения НДКТ средняя доза лучевой нагрузки составила 0,7 мЗв (от 0,4 до 0,9 мЗв) в соответствии с требованиями п. 2.2.1 СанПин 2.6.1.1192-03. Протоколы сканирования сгруппированы в три категории по массе тела пациента: до 69 кг, 70-89 кг, 90 кг и более. На двух томографах использовались установленные системы шумоподавления AIDR 3D. Сканирование выполнялось при задержке дыхания на глубине вдоха с отведенными к голове руками. Параметры сканирования: напряжение 135 кВ; сила тока 10-25 мА; скорость ротации рентгеновской трубки 0,375-0,75 с; матрица 512×512; FOV – М; Range – 360 мм; направление – out; Sure Exp. 3D – OFF; CTDI 0,6-1,2 мГр; DLP 28,4-56,0 мГр×см; AIRD – strong (при наличии). Результаты сканирования представлены серией аксиальных срезов толщиной 1 мм с шагом между срезами 0,5 мм, кернел FC07. Данные сканирования обрабатывались, анализировались и сохранялись с помощью программного обеспечения в составе Единого радиологического информационного сервиса. Классификация очагов проводилась в соответствии с LungRADS (версия 2014 г.).

Референс-тест: каждое исследование интерпретировано в два этапа. Первично – штатным врачом городской поликлиники; вторично – независимо двумя квалифицированными врачами-рентгенологами НПКЦ ДиТ ДЗМ. При отсутствии расхождений во мнении исследование относили к группе «норма» или к группе «патология». При наличии расхождений исследование интерпретировалось совместно с участием рентгенолога с субспециализацией, после чего исследование относили к группе «норма» или к группе «патология».

Индекс-тест: алгоритм ИИ S. Trajanovski et al. (2019) для анализа НДКТ легких. Алгоритм реализован на основе двухэтапного метода машинного обучения. Первый этап – детектор для идентификации очагов, имеющих в данном исследовании. Второй этап – нейронная сеть (архитектура ResNet), регуляризованная с помощью случайного отключения нейронов (dropout) и предназначенная для анализа всего исследования. Детальное описание алгоритма опубликовано ранее [23].

После анализа экспериментального датасета посредством индекс-теста произведено сопоставление полученных данных с результатами референс-теста; построена четырехпольная таблица, произведен расчет показателей (чувствительность, специфичность, точность – общая валидность), отношение правдоподобия и прогностическая ценность положительного/отрицательного результата, построена и проанализирована характеристическая кривая (ROC-кривая). Для каждого из указанных диагностических показателей рассчитан 95%-ный доверительный интервал (ДИ) по методу Клоппера – Пирсона.

Порог активации для данного алгоритма ИИ составил 9,9% риска наличия рака легкого. Указанный порог активации (cut off) определен как оптимальный с помощью трех различных методик на основании анализа ROC-кривой:

- методика Юндена, в которой максимизируется сумма чувствительности и специфичности;
- методика Лю, в которой максимизируется произведение чувствительности и специфичности;
- методика поиска точки, максимально приближенной к верхнему левому углу ROC-кривой (0,1).

Уровень порога активации (cut off) по методикам Юндена и Лю составил 0,166 (16,6%), по методике поиска точки – 0,102 (10,2%).

Результаты исследования

Посредством алгоритма ИИ S. Trajanovski et al. (2019) [23] проанализирован датасет из 100 НДКТ, проведенных в рамках программы скрининга рака легкого в Москве. Решения алгоритма ИИ сопоставлены с референс-тестом. Результаты с учетом использования двух уровней порога активации представлены в табл. 1. В табл. 2 приведены метрики диагностической точности, на рис. 1 представлена соответствующая характеристическая кривая.

Таблица 1. Распределение результатов анализа 100 случаев НДКТ легких алгоритмом искусственного интеллекта

Table 1. Distribution of the results of analysis of 100 cases of LDCT by the artificial intelligence algorithm

Решения	Оптимальная величина порога активации (cut off)	
	0,166 (риск ≥ 16,6%)	0,102 (риск ≥ 10,2%)
Истинно положительные (случаи)	47	49
Истинно отрицательные (случаи)	39	37
Ложноположительные (случаи)	1	3
Ложноотрицательные (случаи)	13	11

С учетом специфики задачи индекс-теста (скрининг ЗНО) более важным представляется достижение максимального значения чувствительности, нежели специфичности (то есть увеличение количе-

Таблица 2. Характеристики диагностической точности индекс-теста при различных величинах порога активации
Table 2. Characteristics of the diagnostic accuracy of index- test with different values of activation threshold

Показатель	Значение (среднее значение, 95%-ный ДИ)	
	порог активации 0,166 (риск $\geq 16,6\%$)	порог активации 0,102 (риск $\geq 10,2\%$)
Чувствительность	0,783 (0,658; 0,879)	0,817 (0,696; 0,905)
Специфичность	0,975 (0,868; 0,999)	0,925 (0,796; 0,984)
Точность (общая валидность)	0,860 (0,776; 0,921)	0,860 (0,776; 0,921)
Отношение правдоподобия положительного результата	31,3 (5,0; 879,0)	10,9 (3,4; 56,6)
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,22 (0,12; 0,39)	0,20 (0,10; 0,38)
Прогностическая ценность положительного результата	0,979 (0,889; 0,999)	0,942 (0,841; 0,988)
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,750 (0,611; 0,860)	0,771 (0,627; 0,880)

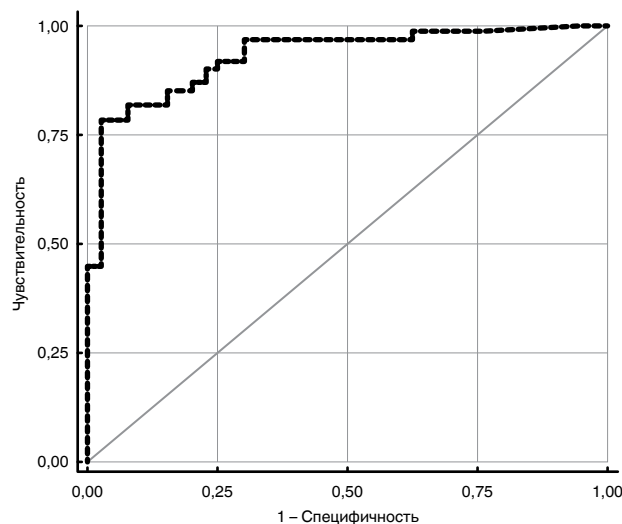


Рис. 1. Характеристическая кривая для оценки работы индекс-теста

Fig. 1. The characteristic curve to assess the index-test performance

ства ложноположительных решений теста не столь критично, как ложноотрицательных). Исходя из этого, при обсуждении результатов руководствовались значениями, полученными при пороге активации 0,102 (риск $\geq 10,2\%$).

Как следует из графика на рис. 1, площадь под характеристической кривой составила 0,930 (95%-ный ДИ 0,880-0,979). На рис. 2 представлены примеры работы алгоритма ИИ для определения очагов при НДКТ.

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком качестве алгоритма ИИ S. Trajanovski et al. (2019). В соответствии с базовой методологией [2, 17] данная разработка может быть допущена к клинической валидации, так как ряд показателей диагностической точности превышает значение 0,81 (прежде всего, площадь под характеристической кривой, а также чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата).

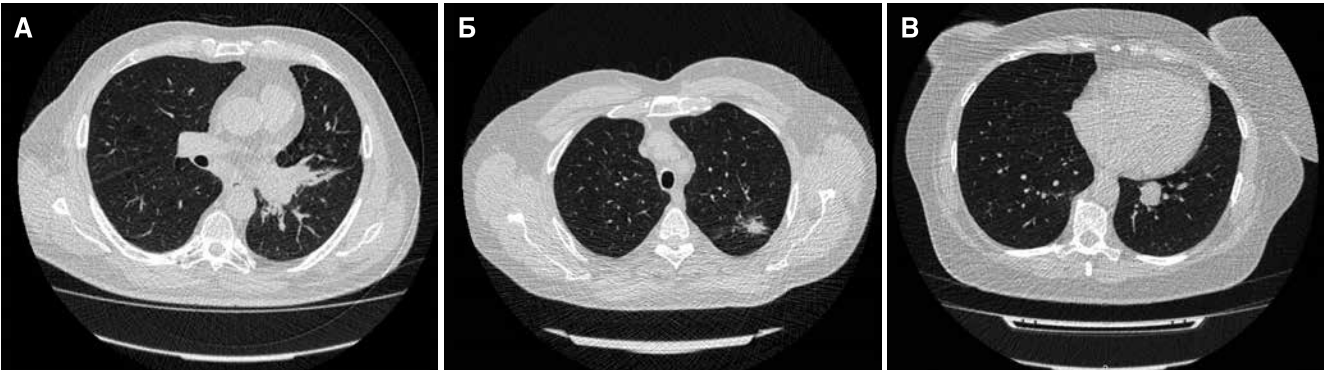


Рис. 2. Примеры решений индекс-теста при анализе низкодозовых компьютерных томограмм органов грудной клетки: А – ложноотрицательный результат (при наличии злокачественных новообразований в корне левого легкого алгоритм предоставляет вероятность рака легкого 0,028 и степень сомнения (uncertainty) 0,0215); Б – истинно положительный результат (при наличии злокачественных новообразований в верхней доле левого легкого алгоритм предоставляет вероятность рака легкого 0,91 и степень сомнения (uncertainty) 0,061); В – ложноположительный результат (при наличии гамартомы (плотность -20 HU) в нижней доле левого легкого алгоритм предоставляет вероятность рака легкого 0,48 и степень сомнения (uncertainty) 0,0288)

Fig. 2. Examples of the index-test solutions when analyzing the low-dose computed tomography scans of the chest: А – a false negative result (while there are malignant tumors in the root of the left lung, the algorithm provides the probability of lung cancer as 0.028 and the degree of uncertainty as 0.0215); Б – a true positive result (there are malignant tumors in the upper lobe of the left lung, the algorithm provides the probability of lung cancer as 0.91 and the degree of uncertainty as 0.061); В – a false positive result (there is a hamartoma (density is -20 HU) in the lower lobe of the left lung, the algorithm provides the probability of lung cancer as 0.48 and the degree of uncertainty as 0.0288)

В оригинальной статье авторов алгоритма [23] проведено его сравнительное тестирование на четырех датасетах. Зафиксированы значения показателя площади под характеристической кривой от 86,0 до 94,0%. В результате нашего эксперимента получено значение 93,0%, которое практически соответствует верхней границе указанного диапазона. Полагаем, что это весьма хороший результат для независимого тестирования, свидетельствующий о качестве алгоритма, отличной воспроизводимости результатов на данных, которые не использовались для обучения системы.

В последние годы опубликован ряд препринтов с описанием алгоритмов ИИ для выявления и классификации очагов в легких при НДКТ [14, 20] (полный список цитирований не приводится в силу их схожести). Однако все эти работы акцентированы на математических аспектах проблемы. Также в этих исследованиях не проводилась внешняя валидация алгоритмов на независимых данных или проверка сторонними группами исследователей. Независимое тестирование ИИ на данных, которые не применялись для обучения и калибровки, фактически уже является обязательным требованием, демонстрирующим пригодность алгоритмов для клинической апробации [2, 17, 21]. Также независимое тестирование позволяет подтвердить воспроизводимость результатов работы ИИ.

Статьи с полноценной валидацией ИИ для анализа НДКТ легких единичны [9, 11]. В частности, предложен алгоритм ИИ, обрабатывающий «сырые» данные НДКТ и классифицирующий очаги в легких по их типу и размеру. К преимуществам этой разработки относится валидация алгоритма на независимых данных: обучали ИИ на результатах НДКТ-скрининга в Италии, а тестировали – на результатах такой же программы в Дании. Отметим, что в цитируемой публикации для каждого изображения изучена согласованность решений врачей и алгоритма, а также врачей между собой. Полученные коэффициенты (каппа Коэна) колебались в пределах 0,58-0,67, что свидетельствует о средней конкордантности диагностических выводов как специалистов по сравнению с ИИ, так и специалистов между собой. Однако при сравнении групп «ИИ – врач» и «врач – врач» значения согласованности были практически идентичны. Также

были близки суммарные значения диагностической точности (69,6 и 72,9% соответственно) [11].

В табл. 3 представлено сравнение некоторых параметров диагностической точности с данными литературы.

Для сопоставления отобраны наиболее релевантные публикации, включающие тестирование алгоритмов ИИ для выявления очагов при НДКТ легких на независимых датасетах. Доля ложноотрицательных случаев составляет около 20% для всех случаев, что свидетельствует о безусловной необходимости верификации решений ИИ квалифицированным врачом-рентгенологом.

В сравнении с данными литературы исследуемый нами алгоритм демонстрирует лучшую чувствительность на фоне чуть меньшей специфичности (0,817 и 0,925 соответственно). В то время как алгоритмы других разработчиков чаще всего имеют чувствительность, отстающую на 40-45% от специфичности [9, 11]. Полученное нами значение прогностической ценности положительного результата (0,942) превышает опубликованные результаты (0,436-0,892 [11]). Остальные показатели в целом незначительно превышают аналоги.

Полученные результаты и их сравнительный анализ позволяют положительно оценить алгоритм ИИ для выявления очагов при НДКТ легких S. Trajanovski et al. (2019). Потенциально алгоритм может применяться в программах скрининга ЗНО легких (для первичного просмотра результатов обследований с обязательным вторичным просмотром врачом-рентгенологом).

Выводы

- 1. Установлены следующие показатели диагностической точности алгоритма для автоматизированного выявления очагов поражения в легких при НДКТ: чувствительность – 0,817, специфичность – 0,925, точность – 0,860, площадь под характеристической кривой – 0,930.
- 2. Сопоставление полученных значений с итогами собственного тестирования свидетельствует о хорошей воспроизводимости результатов работы ИИ на независимых данных, относящихся к популяции Москвы.

Таблица 3. Сравнение характеристик диагностической точности индекс-теста с данными литературы

Table 3. Comparison of the characteristics of the diagnostic accuracy of the index- test with literature data

Показатель	Собственные данные	Trajanovski et al., 2019 [23]	Causey et al., 2019 [9]		Ciompi et al., 2017 [11]
			алгоритм DeepScreener	алгоритм grt123	
Чувствительность	0,817	0,84-0,95	0,343	0,473	0,604-0,874
Специфичность	0,925	0,80-0,85	0,987	0,987	-
Точность (общая валидность)	0,860	-	0,782	0,821	0,696
Количество ложноположительных случаев	3	-	12	13	-
Количество ложноотрицательных случаев	11	-	284	247	-
Площадь под характеристической кривой	0,930	0,86-0,94	0,858	0,885	-

Примечание: доступ к алгоритму на основе интеллектуальных технологий предоставлен ООО «Филипс Инновационные Лаборатории РУС» в рамках некоммерческого научного проекта.
Note: The access to the artificial intelligence algorithm has been provided by Philips Innovation Labs Rus within a noncommercial research project.

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. Гомболевский В. А., Барчук А. А., Лайпан А. Ш., Ветшева Н. Н., Владимирский А. В., Морозов С. П. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии // Радиология - практика. – 2018. – № 1 (67). – С. 28-36.
2. Морозов С. П., Владимирский А. В., Кляшторный В. Г., Андрейченко А. Е., Кульберг Н. С., Гомболевский В. А. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика) // Препринт № ЦДТ-2019-1 / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». 2019 – Вып. 23. – 33 с.
3. Морозов С. П., Гомболевский В. А., Владимирский А. В., Лайпан А. Ш., Кононец П. В., Древал П. А. Результаты первого года скрининга рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии в Москве // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 224-233.
4. Тюрин И. Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2014 г. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 6. – С. 56-63.
5. Шелехов П. В. Эффективность использования оборудования лучевой диагностики в субъектах Российской Федерации // Менеджер здравоохранения. – 2017. – № 5. – С. 33-41.
6. Щепин В. О. К вопросу о кадровом обеспечении подразделений лучевой диагностики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 42-45.
7. Al Mohammad B., Brennan P. C., Mello-Thoms C. A review of lung cancer screening and the role of computer-aided detection // Clin. Radiol. – 2017. – Vol. 72, № 6. – P. 433-442. doi: 10.1016/j.crad.2017.01.002.
8. Benzaquen J., Boutros J., Marquette C., Delingette H., Hofman P. Lung cancer screening, towards a multidimensional approach: why and how? *Cancers (basel)*. – 2019 Feb. 12; 11(2). pii: E212. doi: 10.3390/cancers11020212.
9. Causey J. L., Guan Y., Dong W., Walker K., Qualls J. A., Prior F., Huang X. Lung cancer screening with low-dose CT scans using a deep learning approach // arXiv:1906.00240 [eess.IV].
10. Chun I. Y., Zheng X., Long Y., Fessler J. A. BCD-Net for Low-dose CT reconstruction: acceleration, convergence, and generalization // arXiv:1908.01287 [eess.IV].
11. Ciompi F., Chung K., van Riel S. J., Setio A. A. A. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning // Sci. Rep. – 2017. – № 7. – P. 46479. doi: 10.1038/srep46479.
12. De Koning H. J., Van Der Aalst C. M., Ten Haaf K., Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial // J. Thorac. Oncol. – 2018. – № 13. – P. S185. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.012.
13. Huang K. L., Wang S. Y., Lu W. C., Chang Y. H., Su J., Lu Y. T. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // BMC Pulm. Med. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 126. doi: 10.1186/s12890-019-0883-x.
14. Lei Y., Tian Y., Shan H., Zhang J., Wang G., Kalra M. Soft activation mapping of lung nodules in low-dose CT images // arXiv:1810.12494.
15. Liu Y., Luo H., Qing H., Wang X., Ren J., Xu G., Hu S., He C., Zhou P. Screening baseline characteristics of early lung cancer on low-dose computed tomography with computer-aided detection in a Chinese population // Cancer Epidemiol. – 2019. – № 62. – P. 101567. doi: 10.1016/j.canep.2019.101567.
16. Liu X., Zhou H., Hu Z., Jin Q., Wang J., Ye B. Clinical Application of Artificial Intelligence Recognition Technology in the Diagnosis of Stage T1 Lung Cancer // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. – 2019. – Vol. 22, № 5. – P. 319-323. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.05.09.
1. Gomboleviskiy V.A., Barchuk A.A., Laypan A.Sh., Vetsheva N.N., Vladimirskiy A.V., Morozov S.P. Organization and efficiency of screening for malignant lung tumors by low-dose computed tomography. *Radiologiya-Praktika*, 2018, no. 1 (67), pp. 28-36. (In Russ.)
2. Morozov S.P., Vladimirskiy A.V., Klyashtorny V.G., Andreychenko A.E., Kulberg N.S., Gomboleviskiy V.A. *Klinicheskie ispytaniya programmnogo obespecheniya na osnove intellektualnykh tekhnologiy (luchevaya diagnostika)*. Preprint № TSDT-2019-1 / Seriya Luchshie praktiki luchevoy i instrumentalnoy diagnostiki. [A clinical acceptance of software based on artificial intelligence technologies (radiology). Preprint No CDT-2019-1 / Series of Best practices in medical imaging]. 2019, Iss., 23, 33 p.
3. Morozov S.P., Gomboleviskiy V.A., Vladimirskiy A.V., Laypan A.Sh., Kononets P.V., Dreval P.A. Results of the first year of screening for lung cancer using low-dose computed tomography in Moscow. *Voprosy Onkologii*, 2019, vol. 65, no. 2, pp. 224-233. (In Russ.)
4. Tyurin I.E. X-ray diagnostics in the Russian Federation in 2014. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, 2015, no. 6, pp. 56-63. (In Russ.)
5. Shelekhov P.V. The efficacy of X-ray diagnostics in the regions of the Russian Federation. *Menedzher Zdravookhraneniya*, 2017, no. 5, pp. 33-41. (In Russ.)
6. Schepin V.O. On the issue of staffing in the X-ray diagnostics units. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2014, vol. 22, no. 5, pp. 42-45. (In Russ.)
7. Al Mohammad B., Brennan P.C., Mello-Thoms C. A review of lung cancer screening and the role of computer-aided detection. *Clin. Radiol.*, 2017, vol. 72, no. 6, pp. 433-442. doi: 10.1016/j.crad.2017.01.002.
8. Benzaquen J., Boutros J., Marquette C., Delingette H., Hofman P. Lung cancer screening, towards a multidimensional approach: why and how? *Cancers (basel)*, 2019, Feb. 12; 11(2). pii: E212. doi: 10.3390/cancers11020212.
9. Causey J.L., Guan Y., Dong W., Walker K., Qualls J.A., Prior F., Huang X. Lung cancer screening with low-dose CT scans using a deep learning approach. arXiv:1906.00240 [eess.IV].
10. Chun I.Y., Zheng X., Long Y., Fessler J.A. BCD-Net for Low-dose CT reconstruction: acceleration, convergence, and generalization. arXiv:1908.01287 [eess.IV].
11. Ciompi F., Chung K., van Riel S.J., Setio A.A.A. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning. *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, pp. 46479. doi: 10.1038/srep46479.
12. De Koning H.J., Van Der Aalst C.M., Ten Haaf K., Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. *J. Thorac. Oncol.*, 2018, no. 13, pp. S185. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.012.
13. Huang K.L., Wang S.Y., Lu W.C., Chang Y.H., Su J., Lu Y.T. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm. Med.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 126. doi: 10.1186/s12890-019-0883-x.
14. Lei Y., Tian Y., Shan H., Zhang J., Wang G., Kalra M. Soft activation mapping of lung nodules in low-dose CT images. arXiv:1810.12494.
15. Liu Y., Luo H., Qing H., Wang X., Ren J., Xu G., Hu S., He C., Zhou P. Screening baseline characteristics of early lung cancer on low-dose computed tomography with computer-aided detection in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.*, 2019, no. 62, pp. 101567, doi: 10.1016/j.canep.2019.101567.
16. Liu X., Zhou H., Hu Z., Jin Q., Wang J., Ye B. Clinical Application of Artificial Intelligence Recognition Technology in the Diagnosis of Stage T1 Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2019, vol. 22, no. 5, pp. 319-323. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.05.09.

17. Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V., Klyashtorny V.G., Andreychenko A.E., Kulberg N.S., Gombolevisky V.A. clinical acceptance of software based on artificial intelligence technologies (radiology) // Preprint No CDT-2019-1 / Series "Best practices in medical imaging". – Issue 23. – M., 2019. – 27 p. // arXiv:1908.00381.
18. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial // J. Thorac. Oncol. – 2019 Jun. 28. pii: S1556-0864(19)30473-3. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.
19. Pastorino U., Sverzellati N., Sestini S., Silva M., Sabia F., Boeri M., Cantarutti A., Sozzi G., Corrao G., Marchianò A. Ten-year results of the multicentric Italian lung detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening // Eur. J. Cancer. – 2019. – № 118. – P. 142-148. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.009.
20. Polat G., Halici U., Dogrusoz Y.S. False positive reduction in lung computed tomography images using convolutional neural networks // arXiv:1811.01424.
21. Ranschaert E. R., Morozov S. P., Algra P. R. Artificial intelligence in medical imaging. – Springer International Publishing. – 2019. – 373 p.
22. Suzuki K., Li F., Sone S., Doi K. Computer-aided diagnostic scheme for distinction between benign and malignant nodules in thoracic low-dose CT by use of massive training artificial neural network // IEEE Trans Med Imaging. – 2005. – Vol. 24, № 9. – P. 1138-1150.
23. Trajanovski S., Mavroedis D., Swisher C. L., Gebre B. G., Veeling B. S., Wiemker R., Klinder T., Tahmasebi A., Regis S. M., Wald C., McKee B. J., Flacke S., MacMahon H., Pien H. Towards radiologist-level cancer risk assessment in CT lung screening using deep learning // arXiv:1804.01901v2 [cs.CV] 11 Apr. 2019.
24. You C., Yang L., Zhang Y., Wang G. Low-dose CT via deep CNN with skip connection and network in network // arXiv:1811.10564.
25. Zhang Y., Rong J., Lu H., Xing Y., Meng J. Low-dose lung CT image restoration using adaptive prior features from full-dose training database // IEEE Trans Med Imaging. – 2017. – Vol. 36, № 12. – P. 2510-2523. doi: 10.1109/TMI.2017.2757035. Epub 2017 Sep. 27.
17. Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V., Klyashtorny V.G., Andreychenko A.E., Kulberg N.S., Gombolevisky V.A. clinical acceptance of software based on artificial intelligence technologies (radiology). Preprint No CDT-2019-1. Series Best practices in medical imaging. issue 23, Moscow, 2019. 27 p. arXiv:1908.00381.
18. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial. J. Thorac. Oncol., 2019, Jun. 28. pii: S1556-0864(19)30473-3. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.
19. Pastorino U., Sverzellati N., Sestini S., Silva M., Sabia F., Boeri M., Cantarutti A., Sozzi G., Corrao G., Marchianò A. Ten-year results of the multicentric Italian lung detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. Eur. J. Cancer, 2019, no. 118, pp. 142-148. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.009.
20. Polat G., Halici U., Dogrusoz Y.S. False positive reduction in lung computed tomography images using convolutional neural networks. arXiv:1811.01424.
21. Ranschaert E.R., Morozov S.P., Algra P.R. Artificial intelligence in medical imaging. Springer International Publishing. 2019, 373 p.
22. Suzuki K., Li F., Sone S., Doi K. Computer-aided diagnostic scheme for distinction between benign and malignant nodules in thoracic low-dose CT by use of massive training artificial neural network. IEEE Trans Med Imaging, 2005, vol. 24, no. 9, pp. 1138-1150.
23. Trajanovski S., Mavroedis D., Swisher C. L., Gebre B. G., Veeling B. S., Wiemker R., Klinder T., Tahmasebi A., Regis S.M., Wald C., McKee B. J., Flacke S., MacMahon H., Pien H. Towards radiologist-level cancer risk assessment in CT lung screening using deep learning. arXiv:1804.01901v2 [cs.CV] 11 Apr. 2019.
24. You C., Yang L., Zhang Y., Wang G. Low-dose CT via deep CNN with skip connection and network in network. arXiv:1811.10564.
25. Zhang Y., Rong J., Lu H., Xing Y., Meng J. Low-dose lung CT image restoration using adaptive prior features from full-dose training database. IEEE Trans. Med. Imaging, 2017, vol. 36, no. 12, pp. 2510-2523. doi: 10.1109/TMI.2017.2757035. Epub 2017 Sep. 27.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ»,
125040, Москва, ул. Расковой, д. 16/26, с. 1.
Тел.: +7 (495) 276-04-36.

Морозов Сергей Павлович

директор.

E-mail: morozov@npcmr.ru

Владимирский Антон Вячеславович

заместитель директора по научной работе.

Тел.: +7 (495) 670-74-80, доб. 2204.

E-mail: a.vladimirskiy@npcmr.ru

Гомболевский Виктор Александрович

руководитель отдела развития качества радиологии.

E-mail: gomboleviskiy@npcmr.ru

Кляшторный Владислав Георгиевич

аналитик отдела координации научной деятельности.

E-mail: v.klyashtornyuy@npcmr.ru

ООО «Филипс Инновационные Лаборатории РУС»,
143026, Москва, территория Сколково инновационного
центра, Большой бульвар, д. 42, стр. 1, этаж 3, пом. 1069.

Федулова Ирина Александровна

ведущий специалист.

E-mail: irina.fedulova@philips.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Scientific Practical Clinical Center for Diagnostics
and Telemedical Technology,
Build. 1, 16/26 Raskovoy St., Moscow, 125040.
Phone: +7 (495) 276-04-36.

Sergey P. Morozov

Director.

Email: morozov@npcmr.ru

Anton V. Vladzimirskiy

Deputy Director for Research.

Phone: +7 (495) 670-74-80, ext. 2204.

Email: a.vladzimirskiy@npcmr.ru

Viktor A. Gomboleviskiy

Head of Department for Radiology Quality Development.

Email: gomboleviskiy@npcmr.ru

Vladislav G. Klyashtorny

Analyst of Research Coordination Department.

Email: v.klyashtornyuy@npcmr.ru

Philips Innovation Labs Rus,
Office 1069, Floor 3, Build. 1, 42, Bolshoy Bul.,
Skolkovo Innovation Center, Moscow, 143026.

Irina A. Fedulova

Leading Specialist

Email: irina.fedulova@philips.com

Власенков Леонид Александрович
научный сотрудник.
Тел.: +7 (495) 922-25-85.
E-mail: leonid.vlasenkov@philips.com

Leonid A. Vlasenkov
Researcher.
Phone: +7 (495) 922-25-85.
Email: leonid.vlasenkov@philips.com

Поступила 16.11.2019

Submitted as of 16.11.2019



Эхо-сонографическая семиотика абдоминального туберкулеза

Д. В. ПЛОТКИН^{1,2}, Е. О. ЛОШКАРЕВА², О. В. КИРИЛЛОВА¹, М. Н. РЕШЕТНИКОВ¹, М. В. СИНИЦЫН¹, А. Ю. ЧАУЗОВ¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Клиника № 2, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ Цель исследования: уточнить эхо-сонографическую семиотику абдоминального туберкулеза.

Материалы и методы. Обследованы, в том числе сонографически, и затем прооперированы 107 пациентов в возрасте от 22 до 58 лет с подозрением на абдоминальный туберкулез. У 92/107 (85,9%) был туберкулез легких различной степени активности, у 73,9% (68/107) – туберкулез легких на фоне ВИЧ-инфекции.

Результаты: всем пациентам ультразвуковое сканирование выполнено в связи с болевым абдоминальным синдромом или при наличии клинических признаков асцита. У пациентов визуализированы следующие эхо-симптомы: увеличение и изменение структуры внутрибрюшных лимфатических узлов (у 58 пациентов), изменения в стенке кишечника (у 19), неоднородность серозных оболочек и наличие свободной жидкости в брюшной полости (у 81 пациента). Сочетание этих эхо-симптомов имело место в абсолютном большинстве случаев. Среди 107 пациентов с подозрением на абдоминальный туберкулез у 44 (41,1%) подтвержден диагноз, а у 63 (58,9%) установлено наличие нетуберкулезного поражения органов брюшной полости: у 11 – микобактериоз, у 5 – лимфопролиферативное заболевание (лимфома) и у 1 – метастатическое поражение лимфатических узлов (аденокарцинома), у 3 – колоректальный рак (аденокарцинома) и у 1 (5,3%) – гранулематозный колит (болезнь Крона), канцероматоз брюшины – у 4, саркоидоз брюшины – у 1, микобактериоз брюшины (MAC-инфекция) – у 1, у 36 – свободная жидкость в брюшной полости соответствовала вторичному перитониту при перфорации туберкулезных язв кишечника или неспецифическому асциту на фоне гипопротемии или лекарственного гепатита.

Ключевые слова: абдоминальный туберкулез, ультразвуковое сканирование, лимфаденопатия, туберкулезный энтероколит, туберкулезный перитонит

Для цитирования: Плоткин Д. В., Лошкарёва Е. О., Кириллова О. В., Решетников М. Н., Синицын М. В., Чаузов А. Ю. Эхо-сонографическая семиотика абдоминального туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 32-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-32-38>

Echo-sonographic semiotics of abdominal tuberculosis

D. V. PLOTKIN^{1,2}, E. O. LOSHKAREVA², O. V. KIRILLOVA¹, M. N. RESHETNIKOV¹, M. V. SINITSYN¹, A. YU. CHAUZOV¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Clinic no. 2, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The objective of the study: to clarify the echo-sonographic semiotics of abdominal tuberculosis.

Subjects and methods. 107 patients at the age from 22 to 58 years old had a sonographic examination and underwent the consequent surgery due to suspected abdominal tuberculosis. 92/107 (85.9%) patients had pulmonary tuberculosis of different severity; 73.9% (68/107) patients pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection.

Results: all patients had ultrasound examinations due to pain abdominal syndrome or clinical signs of ascites. The following echo signs were visualized in patients: enlargement and changes in the structure of intra-abdominal lymph nodes (in 58 patients), changes in the intestinal wall (in 19 patients), heterogeneity of serous membranes and free fluid in the abdominal cavity (in 81 patients). In the absolute majority of patients, there was a combination of those echo signs. Among 107 patients with suspected abdominal tuberculosis, this diagnosis was confirmed in 44 (41.1%), while in 63 (58.9%) patients, non-tuberculosis abdominal lesions were detected: 11 – mycobacteriosis, 5 – lymphoproliferative disease (lymphoma), and 1 – metastatic lesion of lymph nodes (adenocarcinoma), 3 – colorectal cancer (adenocarcinoma) and in 1 (5.3%) – granulomatous colitis (Crohn disease), 4 – peritoneal carcinomatosis, 1 – peritoneal sarcoidosis, 1 – peritoneal mycobacteriosis (MAC-infection), in 36 patients – free fluid in the abdominal cavity corresponded to secondary peritonitis caused by perforated tuberculosis bowel ulcers or non-specific ascites against the background of hypoproteinemia or drug-induced hepatitis.

Key words: abdominal tuberculosis, ultrasound examination, lymphadenopathy, tuberculosis enterocolitis, tuberculosis peritonitis

For citations: Plotkin D.V., Loshkareva E.O., Kirillova O.V., Reshetnikov M.N., Sinitsyn M.V., Chazov A.Yu. Echo-sonographic semiotics of abdominal tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 32-38. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-32-38>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Dmitry V. Plotkin
Email: kn13@list.ru

Абдоминальная форма туберкулеза входит в пятерку наиболее часто встречающихся проявлений внелегочного туберкулеза наряду с туберкулезом периферических лимфатических узлов, мочепочечным, костно-суставным туберкулезом и туберкулезом центральной нервной системы [3, 18]. Клини-

ческая картина абдоминального туберкулеза (АТБ) неспецифична и часто имитирует другие нозологии, такие как воспалительные заболевания и рак кишечника, распространенный рак гениталий, канцероматоз, цирроз печени, глубокий микоз, иерсиниоз и амебиаз [6, 12]. У больных туберкулезом брюши-

ны наблюдается медленно прогрессирующий экссудативный процесс (так называемый туберкулезный асцит) с массивным адгезивным компонентом. Спаечный процесс может деформировать петли тонкой кишки, вплоть до развития острой кишечной непроходимости. Туберкулезный энтероколит характеризуется длительным малосимптомным течением с развитием стриктур и нередко может осложняться перфорациями туберкулезных язв и кишечными кровотечениями. Достаточно часто в специфический процесс при генерализации туберкулеза вовлекаются брыжеечные лимфатические узлы, селезенка и печень [8, 13].

Окончательно диагноз АТБ может быть верифицирован только лабораторными методами (морфологическими, бактериологическими, молекулярно-генетическими) при исследовании биоптатов из зоны поражения и экссудата при его наличии. АТБ является излечимым заболеванием, как правило, хорошо реагирующим на противотуберкулезную химиотерапию даже при низком иммунном статусе пациента.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – наиболее доступный, неинвазивный, безвредный, непродолжительный по времени, визуализирующий метод, который позволяет заподозрить туберкулез органов брюшной полости у пациентов с неясными абдоминальными симптомами и определить показания для инвазивных диагностических манипуляций (биопсия, пункция, дренирование) [7, 10, 17].

Цель исследования: уточнить эхо-сонографическую семиотику АТБ.

Материалы и методы

С 2013 по 2019 г. в туберкулезном хирургическом отделении Клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы обследованы и прооперированы 107 пациентов в возрасте от 22 до 58 лет с подозрением на АТБ. Среди больных преобладали мужчины – 76 (70,4%). У 92/107 (85,9%) пациентов был выявлен туберкулез легких (рис. 1). Пациенты с ВИЧ-положительным статусом и туберкулезом легких составили 73,9% (68/107) (рис. 1).

Всем пациентам ультразвуковое сканирование выполнено в связи с болевым абдоминальным синдромом или при наличии клинических признаков асцита. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялось на многофункциональном (экспертного класса) аппарате Toshiba Aplio 500 (Toshiba; Япония) и портативном аппарате LOGIC ER7 (General Electric; Южная Корея), работающих в режиме серой шкалы и реального времени. Исследование брюшной полости проводилось конвексным датчиком 2,5-5,0 МГц с оценкой наличия и распространенности свободной жидкости, состояния паренхимы селезенки, печени. Для оценки петель кишечника, брыжейки, большого

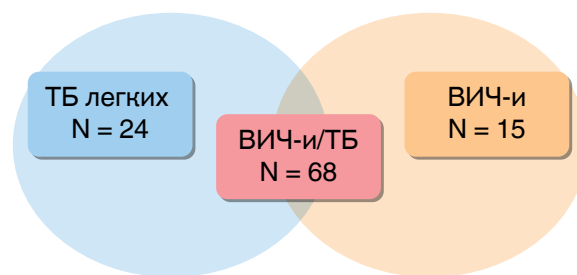


Рис. 1. Распространенность туберкулеза легких, ВИЧ-инфекции и их сочетания среди пациентов с подозрением на абдоминальный туберкулез

Fig. 1. Prevalence of pulmonary tuberculosis, HIV infection and their combination among patients with suspected abdominal tuberculosis

сальника и лимфатического аппарата использовался высокочастотный линейный датчик 10-15 МГц.

В комплекс диагностического обследования пациентов с подозрением на АТБ, помимо УЗИ брюшной полости и лабораторной диагностики, включали полипозиционную рентгенографию, компьютерную томографию органов брюшной полости и органов грудной клетки, а также колоноскопию и/или видеолапароскопию. При проведении колоноскопии оценивали слизистую толстой кишки до купола слепой кишки и выполняли биопсию участков, подозрительных на воспалительный или опухолевый процесс. При оперативных вмешательствах и ревизии брюшной полости учитывали количество и характер перитонеального экссудата, состояние париетальной и висцеральной брюшины, мезентериальных лимфатических узлов, наличие/отсутствие туберкулезных бугорковых высыпаний на брюшине. Имеющийся в брюшной полости экссудат и биоптаты направляли для гистологического, цитологического и молекулярно-генетического анализа. При проведении микробиологических исследований интраоперационного материала использовали бактериоскопию по Цилю – Нильсену, люминесцентную микроскопию, посевы на плотные и жидкие питательные среды с применением автоматизированных систем. Все патологические изменения, выявленные при ультразвуковом сканировании (УЗС), верифицированы в результате инвазивных методов диагностики.

Анализ результатов исследования проводили с использованием методов описательной статистики.

Результаты исследования

При УЗС у всех 107 пациентов визуализированы эхо-симптомы: увеличение и изменение структуры внутрибрюшных лимфатических узлов (у 58 пациентов), изменения в стенке кишечника (у 19 пациентов), неоднородность серозных оболочек и наличие свободной жидкости (у 81 пациента). Сочетание нескольких эхо-симптомов имело место в абсолютном большинстве случаев (рис. 2).

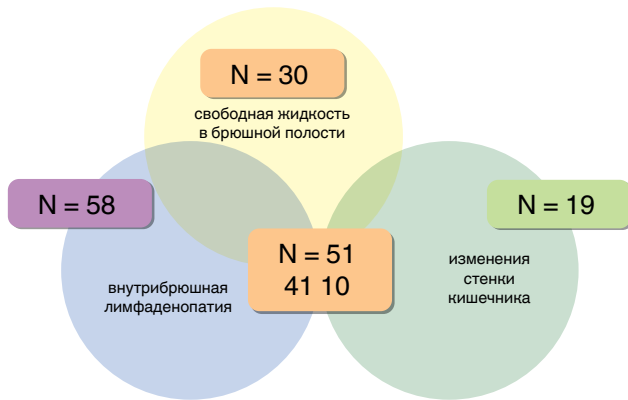


Рис. 2. Эхо-симптомы и их сочетания у пациентов с подозрением на абдоминальный туберкулез

Fig. 2. Echo signs and their combinations in patients with suspected abdominal tuberculosis

У 58/107 (54,2%) пациентов при УЗС обнаружены признаки распространенной внутрибрюшной лимфаденопатии. Чаще были визуализированы ретроперитонеальные и мезентериальные лимфатические узлы, с наибольшим преобладанием в проекции илеоцекального отдела кишечника (32/58; 59,3%). В остальных случаях в патологический процесс были вовлечены перипортальные, перипанкреатические и параортальные лимфатические узлы. Размер лимфатических узлов колебался от 7 до 32 мм, часто они визуализировались как гомогенные округлые образования с гипоэхогенным или анэхогенным центральным комплексом вследствие развившегося некроза и относительно гиперэхогенной периферической областью. У 2 (3,7%) пациентов определялись кальцинаты в лимфатических узлах. Пораженные лимфатические узлы гипо- и аваскулярны представлены на рис. 3. Сочетание внутрибрюшной лимфаденопатии со спленомегалией и изменениями структуры селезенки обнаружилось у 13 (22,4%) пациентов. В паренхиме селезенки выявлялись мелкие гипоэхогенные очаги, причем как единичные, так и множественные. Их контур в большинстве случаев был нечетким, размеры составляли от 3 до 12 мм (рис. 4). Далее при оперативных диагностических или лечебных пособиях (видеолапароскопия с биопсией, лапаротомия с удалением органа) у этих 58 пациентов верифицированы следующие заболевания: у 41 (70,7%) – туберкулез мезентериального лимфатического аппарата и/или селезенки, у 11 (18,9%) – микобактериоз, у 5 (8,6%) – лимфопролиферативное заболевание (лимфома) и у 1 (1,8%) – метастатическое поражение лимфатических узлов (аденокарцинома).

Выявленный спектр поражений внутрибрюшных лимфатических узлов, имеющих похожую ультразвуковую картину, далеко не полон и в нашем исследовании ограничен контингентом больных, поступающих в клинику для верификации внелегочного туберкулеза. По данным литературы, подобные изменения могут наблюдаться при целом ряде ин-

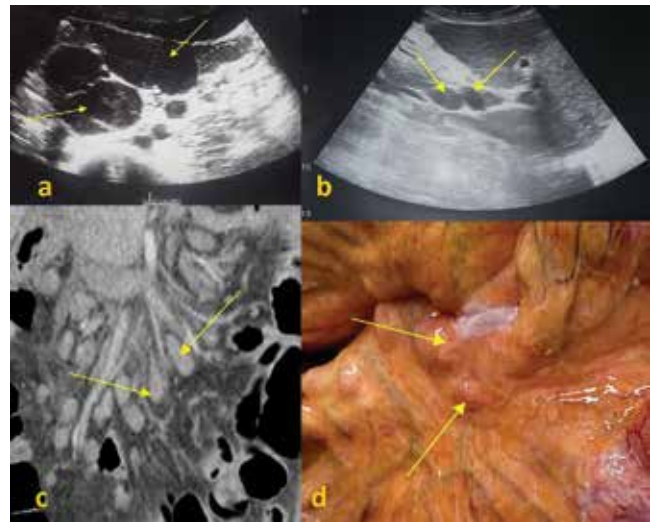


Рис. 3. Туберкулез мезентериальных лимфатических узлов: а) и б) эхограммы, с) компьютерная томограмма, d) лапароскопия (стрелками указаны лимфатические узлы)

Fig. 3. Tuberculosis of mesenteric lymph nodes: a) and b) echo images, c) a computed tomography scan, d) laparoscopy (arrows indicate lymph nodes)

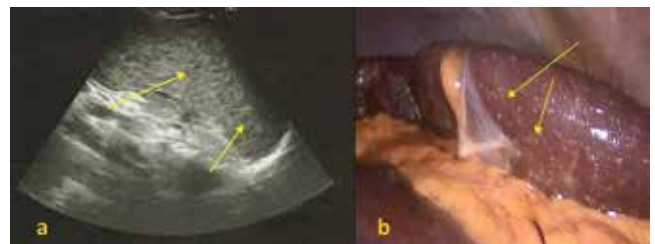


Рис. 4. Туберкулезный сплениит: а) эхограмма (стрелками указаны гипоэхогенные туберкулезные диссеминаты), б) лапароскопия (стрелками указаны туберкулезные диссеминаты)

Fig. 4. Tuberculosis splenitis: a) an echo image (arrows indicate hypoechoic tuberculous dissemination), b) laparoscopy (arrows indicate tuberculosis dissemination)

фекционных заболеваний (вирусном мезадените, бруцеллезе, туляремии), при микозах, опухолевых процессах или иметь неспецифическую реактивную природу [4, 9, 14, 20].

Изменения при УЗИ-визуализации кишечника отмечены у 19 (17,8%) больных с подозрением на АТБ. Наиболее часто поражался илеоцекальный сегмент кишечника, реже – петли тонкой кишки в левых отделах брюшной полости или изменения носили тотальный характер. При УЗС – просвет кишки был несколько расширен, стенки циркулярно или полуциркулярно утолщены. Толщина стенки в зоне поражения составляла от 6 до 22 мм, протяженность патологических изменений варьировала от 5-6 мм до тотального утолщения всех отделов кишки. В зоне поражения кишечная стенка выглядела чаще негетерогенной, слои ее не дифференцировались. Эхогенность тканей варьировала от ги-

поэхогенной до гиперэхогенной, что соответствует данным А. Hollerweger [15], который ввел в практику термин «белый кишечник» ("white bowel") в случаях выявления гиперэхогенной утолщенной стенки полого органа при туберкулезном энтероколите. Наружный контур кишки визуализировался как неровный, нередко в межкишечных пространствах была лоцирована свободная жидкость. Все 19 пациентов обследованы с помощью инвазивных методов (колоноскопия, оперативное вмешательство) для получения биоптатов стенки пораженной кишки, в основном это были резекционные вмешательства. Туберкулез илеоцекальной зоны и тонкой кишки подтвержден с помощью гистологических и бактериологических методов у 15 (78,9%) пациентов, у 3 (15,8%) – верифицирован колоректальный рак (аденокарцинома) и в 1 (5,3%) – гранулематозный колит (болезнь Крона) (рис. 5).

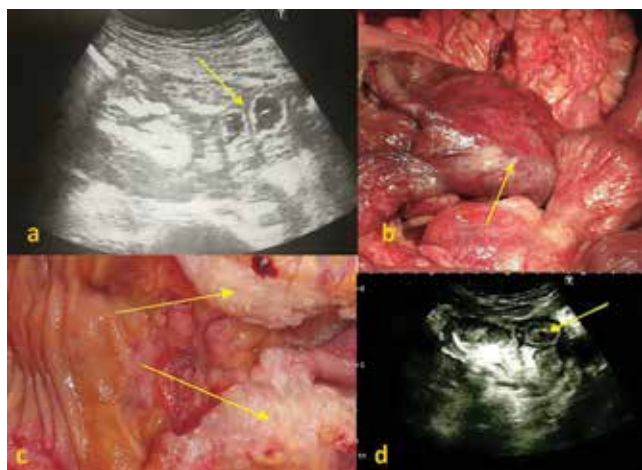


Рис. 5. Туберкулезный энтероколит: а) эхограмма ("white bowel"), б) лапаротомия (утолщенная, инфильтрированная стенка тонкой кишки), в) макропрепарат ободочной кишки (на разрезе – утолщенная опухолеподобная стенка кишки), д) эхограмма (утолщенная гиперэхогенная стенка ободочной кишки)

Fig. 5. Tuberculosis enterocolitis: a) an echo image ("white bowel"), b) laparotomy (thickened, infiltrated colon wall), c) a gross specimen of the colon (on the section – thickened tumor-like colon wall), d) an echo image (thickened hyperechoic colon wall)

Данные литературы представляют значительный спектр заболеваний с ультразвуковыми признаками изменений кишечной стенки. Помимо опухолевых поражений и болезни Крона, это неинфекционные воспалительные заболевания кишечника (эозинофильный колит, язвенный колит), а также случаи брюшнотифозного энтерита, псевдомембранозного колита, дивертикулярной болезни кишечника, ишемического колита и лимфомы кишечника [2, 5, 11, 15].

Свободная жидкость в брюшной полости визуализирована у подавляющего большинства пациентов (81/107; 75,7%). В одних случаях свободная

жидкость лоцировалась только межпетельно и в малом тазу, в других – могла занимать все отделы брюшной полости. Отличительными эхографическими признаками туберкулезного экссудативного процесса являются неоднородность жидкости и свободно флотирующие нити и пласты фибрина, которые могут образовывать полные и неполные перегородки. Такие полусептальные фибриновые перегородки визуализированы в отлогах местах брюшной полости у 11 пациентов, у всех затем подтвержден туберкулезный перитонит. Утолщение до 5-6 мм и слоистость брюшины отмечены в 5 наблюдениях, что сочеталось с фибриновыми пластинчатыми наложениями (рис. 6). Описанные в литературе туберкулезные диссемины брюшины нами не наблюдались, лишь в 1 случае при казеозном перитоните в толще передней брюшной стенке были видны участки некробиоза, напоминающие абсцессы. В исследованиях А. Н. Вострова [1] дается характеристика специфического признака туберкулезного поражения брюшины – образования кист-диссеминатов, то есть можно визуализировать группы локальных скоплений кистозных образований в виде тонкостенных пузырьков диаметром от 3 до 10 мм, напоминающих диссемины кистозной структуры со стенками толщиной 1-2 мм. Подобного феномена в наших исследованиях не отмечено.

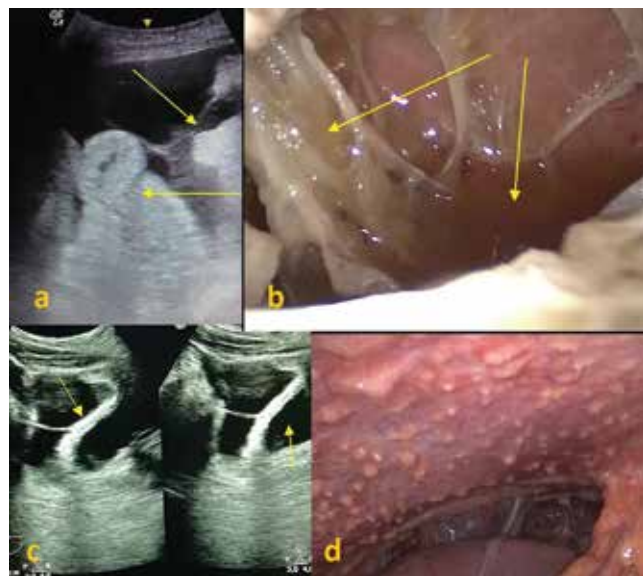


Рис. 6. Туберкулезный перитонит: а) и в) эхограмма (стрелками указаны свободная жидкость и пласты фибрина, образующие полуперегородки), б) лапароскопия (стрелками указаны серозный экссудат и пласты фибрина в брюшной полости), д) лапароскопия (туберкулезные диссемины на париетальной брюшине)

Fig. 6. Tuberculosis peritonitis: a) and c) echo images (arrows indicate free fluid and fibrin layers forming semi-septums), b) laparoscopy (arrows indicate serous exudate and fibrin layers in the abdominal cavity), d) laparoscopy (tuberculosis dissemination in abdominal peritoneum)

Изменения ткани сальника в виде его утолщения и слоистости, наличия линейных гипоехогенных зон зафиксированы у 2 пациентов, позже при исследовании биоптатов большого сальника был гистологически подтвержден туберкулезный оментит. Эти наблюдения противоречат данным А. Н. Вострова [1] об отсутствии изменений большого сальника при туберкулезном перитоните.

Результаты верификации диагноза у 81 пациента с наличием свободной жидкости в брюшной полости и подозрением на АТБ были следующими: асцит при циррозе печени без признаков туберкулезного поражения органов брюшной полости – у 3 (3,7%), туберкулез брюшины с туберкулезными бугорками на брюшине – у 23 (28,4%), туберкулез брюшины без диссеминатов – у 13 (16,5%), канцероматоз брюшины – у 4 (4,9%), саркоидоз брюшины – у 1 (1,2%), микобактериоз брюшины (МАС-инфекция) – у 1 (1,2%). В остальных 36 наблюдениях свободная жидкость в брюшной полости соответствовала вторичному перитониту при перфорации туберкулезных язв кишечника или неспецифическому асциту на фоне гипопроteinемии или лекарственного гепатита.

По данным литературы, свободная жидкость в брюшной полости, помимо асцитов любого происхождения, также лоцируется при спонтанном бактериальном перитоните, вторичных перитонитах (сопровождается парезом кишечника), канцероматозе брюшины, мезотелиоме, а также доброкачественных гранулематозах. По мнению большинства авторов, одним из характерных признаков специфического туберкулезного перитонита все же является наличие нитей или пластов фибрина с образованием септ и полуперегородок [1, 4, 16, 19]. Однако в любом случае требуется бактериологическая и/или гистологическая верификация диагноза.

Заключение

УЗС – это доступный и безопасный визуализирующий метод для обследования пациентов с абдоминальными симптомами.

Ультразвуковое исследование при АТБ позволяет выявить изменения в лимфатических узлах, паренхиматозных органах, кишечной стенке и брюшине.

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. Востров А. Н., Митина Л. А., Казакевич В. И., Каприн А. Д., Степанов С. О., Гуц О. В., Ефремова И. Ю., Кецко М. И. Возможности ультразвуковой диагностики в дифференциации поражения брюшины при раке яичников и туберкулезе // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2017. – № 3. – С. 60-74.
2. Кецко М. И., Кошелева И. Е., Митина Л. А., Казакевич В. И., Фролкина Л. Е. Возможности ультразвукового исследования при поражении кишечника у больных туберкулезом // *Туб. и болезни легких*. – 2015. – № 6. – С. 75.
3. Кульчавеня Е. В., Жукова И. И., Алексеева Т. В., Шевченко С. Ю. Заболевания внелегочного туберкулезом и ВИЧ-инфекция // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2016. – № 4. – С. 8.
4. Мойдунова Н. К., Турдумамбетова Г. К. Ультразвуковая картина абдоминального туберкулеза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – № 6-1. – С. 111-113.
5. Орлова Л. П., Трубаева Ю. Л., Маркова Е. В. Ультразвуковая семиотика дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее хронических воспалительных осложнений // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2008. – № 3. – С. 18-25.
6. Плоткин Д. В., Сеницын М. В., Решетников М. Н., Харитонов С. В., Скопин М. С., Соколова И. А. Туберкулезный перитонит. «Забытая» болезнь // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2018. – № 12. – С. 38-44. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20181213>.
7. Пыков М. И., Постников В. И., Балашов В. В., Овчинников В. И. Ультразвуковое исследование при генерализованном туберкулезе у ребенка // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2016. – № 4. – С. 38-44.
8. Савоненкова Л. Н. Абдоминальный туберкулез. Клиническая структура, течение и исходы // *Российский медицинский журнал*. – 2006. – № 3. – С. 8-10.
9. Серова В. В., Шахгильдян В. И., Исаенко С. А., Груздев Б. М. Ультразвуковая характеристика поражений селезенки у больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2004. – № 4. – С. 35-38.
10. Agarwal D., Narayan S., Chakravarty J., Sundar S. Ultrasonography for diagnosis of abdominal tuberculosis in HIV-infected people // *Indian J. Med. Res.*. – 2010. – № 132. – Р. 77-80.

REFERENCES

1. Vostrov A.N., Mitina L.A., Kazakevich V.I., Kaprin A.D., Stepanov S.O., Guts O.V., Efremova I.Yu., Ketsko M.I. The opportunities of ultrasound diagnosis in differentiating abdominal lesions in ovarian cancer and tuberculosis. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika*, 2017, no. 3, pp. 60-74. (In Russ.)
2. Ketsko M.I., Kosheleva I.E., Mitina L.A., Kazakevich V.I., Frolkina L.E. Opportunities of the ultrasound examination of intestinal lesions in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 75. (In Russ.)
3. Kulchavenya E.V., Zhukova I.I., Alekseeva T.V., Shevchenko S.Yu. The incidence of extrapulmonary tuberculosis and HIV-infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2016, no. 4, pp. 8. (In Russ.)
4. Moydunova N.K., Turdumambetova G.K. Ultrasound signs of abdominal tuberculosis. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2017, no. 6-1, pp. 111-113. (In Russ.)
5. Orlova L.P., Trubacheva Yu.L., Markova E.V. Ultrasonic semiotics of colon diverticular disease and its chronic inflammatory complications. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika*, 2008, no. 3, pp. 18-25. (In Russ.)
6. Plotkin D.V., Sinitsyn M.V., Reshetnikov M.N., Kharitonov S.V., Skopin M.S., Sokolina I.A. Tuberculous peritonitis. The forgotten disease. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2018, no. 12, pp. 38-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20181213>.
7. Pykov M.I., Postnikov V.I., Balashov V.V., Ovchinnikov V.I. The ultrasound examination in case of generalized tuberculosis in the child. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika*, 2016, no. 4, pp. 38-44. (In Russ.)
8. Savonenkova L.N. Abdominal tuberculosis. Clinical structure, the course of the disease and outcomes. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2006, no. 3, pp. 8-10. (In Russ.)
9. Serova V.V., Shakhgildyan V.I., Isaenko S.A., Gruzdev B.M. Ultrasound signs of spleen lesions in HIV patients. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2004, no. 4, pp. 35-38. (In Russ.)
10. Agarwal D., Narayan S., Chakravarty J., Sundar S. Ultrasonography for diagnosis of abdominal tuberculosis in HIV-infected people. *Indian J. Med. Res.*, 2010, no. 132, pp. 77-80.

11. Barreiros A. P., Braden B., Schieferstein-Knauer C., Ignee A., Dietrich C. F. Characteristics of intestinal tuberculosis in ultrasonographic techniques // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, № 10. – P. 1224-1231. DOI: 10.1080/00365520802158606
12. Chow K. M., Chow V. C., Szeto C. C. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis // *Am. J. Surg.* – 2003. – № 185. – P. 567-573. DOI: 10.1016/s0002-9610(03)00079-5.
13. Debi U., Ravisankar V., Prasad K. K., Sinha S. K., Sharma A. K. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 40. – P. 14831-14840. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14831
14. Heller T., Goblirsch S., Wallrauch C., Lessells R., Brunetti E. Abdominal tuberculosis: sonographic diagnosis and treatment response in HIV-positive adults in rural South Africa // *Int. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. e108-e112. DOI:10.1016/j.ijid.2009.11.030.
15. Hollerweger A., Dietrich C. F. «White bowel». A sonographic sign of intestinal lymphedema? // *Ultraschall in der Medizin.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 127-133. DOI: 10.1055/s-2005-858099.
16. Husain A., Firdaus H., Panday P. Study of Comparison of high resolution sonography and computed tomography in evaluation of abdominal tuberculosis among patients in Lucknow, Uttar Pradesh, India // *Int. Surg. J.* – 2018. – № 5. – P. 1713-1719. DOI: http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20181388.
17. Kawooya M. G. Abdominal ultrasound findings in HIV and tuberculosis // *Imaging in Medicine.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 265-274.
18. Ködmön C., Zucs P., Van der Werf M. J. Migration-related tuberculosis: Epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013 // *Eurosurveillance.* – 2016. – № 21. – P. 23-27. Doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30164.
19. Mbengue A., Ndiaye A. R., Amar N., Diallo M. et al. Ultrasonography of peritoneal tuberculosis. *J. Ultrason.* – 2019. – № 19. – P. 98-104. DOI: 10.15557/JoU.2019.0014.
20. Tshibwabwa E. T., Mwaba P., Bogle-Taylor J., Zumla A. Four-year study of abdominal ultrasound in 900 Central African adults with AIDS referred for diagnostic imaging // *Abdom. Imaging.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 290-296. DOI: 10.1007/s002610000035.
11. Barreiros A.P., Braden B., Schieferstein-Knauer C., Ignee A., Dietrich C.F. Characteristics of intestinal tuberculosis in ultrasonographic techniques. *Scand.J.Gastroenterol.*, 2008, vol. 43, no. 10, pp. 1224-1231. doi: 10.1080/00365520802158606.
12. Chow K.M., Chow V.C., Szeto C.C. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am.J.Surg.*, 2003, no. 185, pp. 567-573. doi: 10.1016/s0002-9610(03)00079-5.
13. Debi U., Ravisankar V., Prasad K.K., Sinha S.K., Sharma A.K. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J.Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 40, pp. 14831-14840. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14831.
14. Heller T., Goblirsch S., Wallrauch C., Lessells R., Brunetti E. Abdominal tuberculosis: sonographic diagnosis and treatment response in HIV-positive adults in rural South Africa. *Int.J.Infect.Dis.*, 2010, vol. 14, no. 6, pp. e108-e112. doi:10.1016/j.ijid.2009.11.030.
15. Hollerweger A., Dietrich C.F. «White bowel». A sonographic sign of intestinal lymphedema? *Ultraschall in der Medizin*, 2005, vol. 26, no. 2, pp. 127-133. doi: 10.1055/s-2005-858099.
16. Husain A., Firdaus H., Panday P. Study of Comparison of high resolution sonography and computed tomography in evaluation of abdominal tuberculosis among patients in Lucknow, Uttar Pradesh, India. *Int.Surg.J.*, 2018, no. 5, pp. 1713-1719. DOI: http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20181388.
17. Kawooya M.G. Abdominal ultrasound findings in HIV and tuberculosis. *Imaging in Medicine*, 2013, vol. 5, no. 3, pp. 265-274.
18. Ködmön C., Zucs P., Van der Werf M.J. Migration-related tuberculosis: Epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Eurosurveillance*, 2016, no. 21, pp. 23-27. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30164.
19. Mbengue A., Ndiaye A.R., Amar N., Diallo M. et al. Ultrasonography of peritoneal tuberculosis. *J.Ultrason.*, 2019, no. 19, pp. 98-104. doi: 10.15557/JoU.2019.0014.
20. Tshibwabwa E.T., Mwaba P., Bogle-Taylor J., Zumla A. Four-year study of abdominal ultrasound in 900 Central African adults with AIDS referred for diagnostic imaging. *Abdom.Imaging*, 2010, vol. 25, no. 3, pp. 290-296. doi: 10.1007/s002610000035.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Клиника № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ, 107014, Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 9.
Тел.: 8 (499) 268-28-10.

Плоткин Дмитрий Владимирович

кандидат медицинских наук,
врач-хирург туберкулезного хирургического отделения.
E-mail: kn13@list.ru
ORCID iD 0000-0002-6659-7888

Кириллова Оксана Васильевна

заведующая отделением ультразвуковой диагностики.
E-mail: xruxru1974@mail.ru
ORCID iD 0000-0002-9298-6553

Решетников Михаил Николаевич

кандидат медицинских наук,
врач-хирург туберкулезного хирургического отделения.
E-mail: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601

Чаузов Александр Юрьевич

врач отделения ультразвуковой диагностики.
E-mail: alexandr1502@yandex.ru
ORCID iD 0000-0003-2906-2494

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control.
Build. 9, 3, Barbolina St., Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-28-10.

Dmitry V. Plotkin

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department.
Email: kn13@list.ru
ORCID iD 0000-0002-6659-7888

Oksana V. Kirillova

Head of Ultrasound Diagnosis Department.
Email: xruxru1974@mail.ru
ORCID iD 0000-0002-9298-6553

Mikhail N. Reshetnikov

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department.
Email: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601

Aleksandr Yu. Chauzov

Physician of Ultrasound Diagnostics Department.
Email: alexandr1502@yandex.ru
ORCID iD 0000-0003-2906-2494

Синицын Михаил Валерьевич

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»,

доктор медицинских наук, заместитель директора.

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Тел.: 8 (499) 268-00-05.

E-mail: msinitsyn@mail.ru

ORCID iD 0000-0001-8951-5219

Mikhail V. Sinitsyn

Moscow Municipal Scientific

Practical Center of Tuberculosis Control,

Doctor of Medical Sciences,

Deputy Director.

10, Stromynka St., Moscow, 107014.

Phone: +7 (499) 268-00-05.

Email: msinitsyn@mail.ru

ORCID iD 0000-0001-8951-5219

Лошкарева Елена Олеговна

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры

факультетской терапии лечебного факультета.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Тел.: 8 (495) 427-45-96.

E-mail: eloshka@yandex.ru

ORCID iD 0000-0002-3308-0903

Elena O. Loshkareva

Pirogov Russian National Research Medical University,

Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor of Faculty Therapy Department

of General Medicine Faculty.

1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

Phone: +7 (495) 427-45-96.

Email: eloshka@yandex.ru

ORCID iD 0000-0002-3308-0903

Поступила 03.02.2020

Submitted as of 03.02.2020



Клинико-лабораторные различия у больных с локализованной и генерализованной формами саркомы Капоши*

В. Д. РЕНЕВ, Э. В. КАРАМОВ, Е. И. ВЕСЕЛОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА, Т. Е. ТЮЛЬКОВА, Г. Д. КАМИНСКИЙ

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

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клинико-лабораторные параметры при локализованной и генерализованной формах саркомы Капоши (СК) у пациентов с ВИЧ-инфекцией для определения предикторов генерализованных форм заболевания.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 58 пациентов с ВИЧ-инфекцией и СК в возрасте от 28 до 80 лет, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2018-2020 гг. Сформированы две группы в зависимости от проявлений СК. В группу ЛФ (локализованная форма СК, $n = 28$) включены пациенты с поражением кожи, в группу ГФ (генерализованная форма СК, $n = 30$) – с сочетанием поражений кожи с одним или несколькими поражениями других локализаций: слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, слизистая оболочка трахеобронхиального дерева, паренхима легких.

Результаты. У пациентов с генерализованной формой СК отмечалось увеличение частоты поражения кожи на туловище ($p_{\chi^2} = 0,036$), лице ($p_{\chi^2} = 0,033$), а также множественность локализаций ($p_{\chi^2} = 0,018$). Для пациентов обеих групп было характерно снижение уровня $CD4^+$ -лимфоцитов, но более выраженное в группе ГФ ($p_{\chi^2} = 0,027$) при существенном увеличении вирусной нагрузки ($p_{\chi^2} = 0,047$). Предикторами генерализованной формы СК являются: наличие специфических образований на коже туловища, лица и множественных локализаций, снижение уровня $CD4$ Т-лимфоцитов ниже 125 кл/мкл , повышение вирусной нагрузки выше $5,3 \log_{10}$ копий/мл, снижение уровня эритроцитов ниже $3,1 \times 10^{12} \text{ кл/л}$. Среди 24 пациентов с СК, имевших 4-6 предикторов, 19 (79,2%) были с генерализованной формой. Среди пациентов с СК, не имевших ни одного предиктора, случаев генерализованной формы не было, также как не было случаев локализованной формы среди пациентов, имевших 5 и 6 предикторов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирус герпеса 8-го типа, саркома Капоши, предикторы прогрессирования, $CD4$ -лимфоциты

Для цитирования: Ренев В. Д., Карамов Э. В., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Тюлькова Т. Е., Каминский Г. Д. Клинико-лабораторные различия у больных с локализованной и генерализованной формами саркомы Капоши // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 39-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-39-45>

Clinical and laboratory differences in patients with local and generalized forms of Kaposi sarcoma

V. D. RENEV, E. V. KARAMOV, E. I. VESELOVA, O. V. LOVACHEVA, T. E. TYULKOVA, G. D. KAMINSKIY

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate clinical and laboratory parameters in local and generalized forms of Kaposi sarcoma (KS) in HIV infected patients to detect predictors of generalized forms of the disease.

Subjects and methods. Case histories of 58 HIV infected patients with KS at the age from 28 to 80 years old were respectively analyzed; they all received treatment in National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Russian Ministry of Health in 2018-2020. Cases were divided into 2 groups depending on KS manifestations. LF group (local form of KS, $n = 28$) included the patients with skin lesions; GF group (generalized form of KS, $n = 30$) included patients with skin lesions and one or several lesions in the other sites: the mucous membrane of gastrointestinal tract, the mucous membrane of tracheobronchial tree, and lung parenchyma.

Results. Patients with the generalized form of KS had a higher frequency of skin lesions on the body ($p_{\chi^2} = 0.036$), face ($p_{\chi^2} = 0.033$), and multiple sites ($p_{\chi^2} = 0.018$). Patients from both groups had low $CD4^+$ count, but it was more severe in GF group ($p_{\chi^2} = 0.027$) with a significant increase of the viral load ($p_{\chi^2} = 0.047$). The predictors of the generalized form of KS are the following: the presence of specific lesions on the skin of body, face and multiple localizations, $CD4$ level below 125 cells/mcL , increase in the viral load above $5.3 \log_{10}$ copies/ml, reduction of erythrocytes level below $3.1 \times 10^{12} \text{ cells/L}$. Among 24 patients with KS who had 4-6 predictors, 19 (79.2%) had the generalized form. Among KS patients with not a single predictor, there were no cases of generalized form, as well as there were no cases of local forms among patients who had 5 and 6 predictors.

Key words: HIV infection, herpes virus type 8, Kaposi sarcoma, progression predictors, $CD4$ lymphocytes

For citations: Rennev V.D., Karamov E.V., Veselova E.I., Lovacheva O.V., Tyulkova T.E., Kaminskiy G.D. Clinical and laboratory differences in patients with local and generalized forms of Kaposi sarcoma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 39-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-39-45>

Для корреспонденции:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
E-mail: tulkova@urniif.ru

Correspondence:

Tatyana E. Tyulkova
Email: tulkova@urniif.ru

Цели устойчивого развития ООН включают противодействие распространению ВИЧ-инфекции, снижение бремени СПИДа, изучение ВИЧ-инфек-

ции на популяционном, организменном и молекулярном уровнях [4]. Распространение ВИЧ-инфекции в мире спровоцировало увеличение частоты

* Исследование выполнено при поддержке РФФИ и в рамках научного проекта No19-315-50049/19.

встречаемости саркомы Капоши (СК), вызываемой вирусом семейства *Herpesviridae*, герпес-вирусом 8-го типа (HHV-8). Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа СК встречается в 20 000 раз чаще, чем в общей популяции, и в 300 раз чаще, чем среди пациентов с иммуносупрессией, вызванной другими факторами [5]. Определен уникальный эволюционный феномен, заключающийся в кооперации вирусов ВИЧ и HHV-8, один из которых РНК-ретровирус, вызывающий цитопатическое поражение главного звена клеточного иммунитета, а другой онкогенный ДНК-вирус, вмешивающийся в клеточную пролиферацию [18]. Взаимовлияние этих вирусов изменяет иммунный ответ человека и клиническое течение заболеваний [1]. Известно, что люди с нормальным иммунным статусом в 95% случаев при инфицировании HHV-8 не имеют в течение жизни никаких клинических проявлений, а иммунокомпрометированные лица часто демонстрируют симптоматику СК разной выраженности, вплоть до летального исхода [18].

В 2010 г. Международное агентство по изучению рака объявило HHV-8 карциногенным агентом группы 1, тем самым закрепив роль HHV-8 в качестве онкогенного вируса, значимого для системы здравоохранения [19]. Описаны разные клинические формы проявления заболеваний, вызванных HHV-8: СК, первичная выпотная лимфома, мультифокальная форма болезни Кастлемана, крупно-В-клеточная лимфома, HHV-8-зависимый воспалительный цитокиновый синдром [7].

Характерным элементом при СК является бляшка, гистологически представляющая собой скопление эндотелиальных клеток с усиленной пролиферацией. Механизм формирования бляшек при СК представляется, по данным литературы, следующим. HHV-8, поражая клетки кровеносных сосудов, способствует пролиферации эндотелиоцитов, которые дифференцируясь, обеспечивают неоваскуляризацию [9]. Вновь образованные кровеносные сосуды вовлекают в процесс лимфатическую систему (лимфатические сосуды и лимфатические узлы) [22]. Среди пораженных эндотелиоцитов, составлявших основную массу новообразования, присутствуют другие виды клеток: Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки и моноциты, которые формируют воспалительный очаг поражения. На следующей стадии за счет постоянной чрезмерной пролиферации пораженных клеток, а также за счет трансформации эндотелиальных клеток в мезенхимальные с формированием веретенообразных клеток образуется бляшка. Веретенообразные клетки фенотипически трансформируются неполностью – утрачивая способность к контактному подавлению роста, они активно пролиферируют. Начинается процесс воспаления, бляшка становится отечной и прогрессирует до следующей, узловой стадии [6]. Принципиальным отличием от рака изменений, встречающихся при

СК, является отсутствие полноценного опухолевого роста клеток: положительную окраску на маркер клеточной пролиферации PCNA имеют только 20% эндотелиальных клеток [9].

При этом HHV-8 способен обеспечить и злокачественное перерождение инфицированных им клеток. Ранее доказано, что одним из механизмов этого является взаимодействие вирусного белка LANA с клеточными белками человека p53 и Rb, являющимися важными супрессорами онкогенеза. Такое взаимодействие приводит к подавлению механизмов клеточной гибели [17]. В это же время другой вирусный белок (v-циклин) ускоряет клеточную пролиферацию через взаимодействие с фосфорилированной циклин-зависимой киназой 6 человека (CDK6) [21]. Также угнетение клеточного апоптоза было возможно за счет воздействия вирусного белка v-FLIP на сигнальный путь NF-κB клеток человека [8]. HHV-8 способен активировать ангиогенез за счет влияния на выработку ангиогенных факторов: интерлейкина-6, интерлейкина-8 и других, синтезируемых при острых воспалительных заболеваниях, цитокинов [15, 20]. Таким образом, для СК характерны одновременно два механизма: онкогенез и воспаление [22].

СК остается наиболее часто встречающейся патологией у больных в стадии СПИДа. Тяжесть течения заболевания и прогноз зависят от распространенности процесса. Выделяют две формы СК: локализованную и генерализованную. При локализованной форме в процесс вовлекается только кожа, при генерализованной – еще поражаются и внутренние органы. Определение клинических и лабораторных особенностей СК важно для своевременной дифференциальной диагностики локализованной и генерализованной форм заболевания, так как тактика ведения больного определяется формой заболевания.

Цель исследования – оценить клинико-лабораторные параметры при локализованной и генерализованной формах СК у пациентов с ВИЧ-инфекцией для определения предикторов генерализованной формы заболевания.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18 лет и более, подтвержденный диагноз сочетания ВИЧ-инфекции и саркомы Капоши, отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ) в анамнезе и на момент стартового проведения лабораторного обследования. Стратификация по АРТ проведена из-за ее значимого влияния как на течение СК, так и на иммунологические, вирусологические и общеклинические показатели ВИЧ-инфекции. Критерии исключения – наличие иной (кроме СК) ВИЧ-ассоциированной патологии на момент обследования.

Руководствуясь перечисленными критериями, в исследование включено 58 пациентов в возрасте от 28 до 80 лет, которые находились на лечении, консультированы или амбулаторно обследованы в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2018-2020 гг. Сформированы две группы пациентов в зависимости от формы СК. В группу ЛФ (локализованная форма СК) включены 28 пациентов только с поражением кожи, в группу ГФ (генерализованная форма СК) – 30 пациентов, у которых поражение кожи сочеталось с одним или несколькими поражениями других локализаций: слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), слизистая оболочка трахеобронхиального дерева, паренхима легких. Уровень CD4 Т-лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител на цитометре Becton Dickinson, а вирусную нагрузку – методом полимеразной цепной реакции в реальном времени по логарифмической шкале.

Группы были охарактеризованы по 54 признакам. Использована статистическая обработка с помощью программы SPSS двух типов данных: дискретных (да/нет) и интервальных. Дискретные данные анализировали с помощью таблиц сопряженности и расчета χ^2 (коэффициента Пирсона). Разница считалась статистически значимой при $p \leq 0,05$. Интервальные показатели исследовали с использованием t-критерия для независимых выборок, с поправкой Ливиня, при этом рассчитывали разность средних величин в группах с определением 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для генеральной совокупности. Кроме среднего значения (М), рассчитывали стандартное отклонение (σ), которое характеризовало разброс величин показателя внутри группы.

Результаты исследования

Группы ЛФ и ГФ оказались сопоставимы по возрасту пациентов, средний возраст составил соответственно $39,7 \pm 14,5$ и $33,7 \pm 12,0$ года ($p_{\chi^2} > 0,05$).

По данными литературы, при отсутствии иммунодефицита СК в 3-4 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, при наличии иммунодефицита разница становится более выраженной [3, 5]. Данная закономерность подтверждена в нашем исследовании

в группе ЛФ – соотношение мужчин/женщин было 4,6 (23/5), но не соответствовала таковому в группе ГФ – 1,7 (19/11). При этом значимой разницы по гендерному составу между группами не было – доля мужчин в ЛФ и ГФ группах составила 23/28 (82,1%) и 19/30 (63,3%) соответственно ($p_{\chi^2} = 0,110$).

По данным литературы, существовало несколько версий о распространении вируса HHV-8 в популяции. По одной из них, вирус способен поражать слизистую полости рта, где в слюне имеется концентрация вируса, достаточная для передачи возбудителя, что предопределяет основной способ распространения инфекции – аэрозольный (через поцелуи) и алиментарный [14]. Низкая вирусная нагрузка в сперме снижает значимость распространения вируса при сексуальных контактах [12]. Отмечено, что при заражении ВИЧ и развитии иммунодефицита происходила активация уже имевшегося в организме вируса HHV-8 или повышалась восприимчивость к заражению им [10]. Зафиксированы случаи одновременного заражения обоими вирусами при однополоых сексуальных контактах [18].

В нашем исследовании в обеих группах преобладал половой путь заражения ВИЧ: в группе ЛФ – 21/28 (75,0%) пациент, в группе ГФ – 19/30 (63,0%), $p_{\chi^2} = 0,50$.

Однополые контакты имели место у 9/18 (50,0%) мужчин в группе ЛФ и у 7/16 (43,8%) в группе ГФ ($p_{\chi^2} = 0,984$), что свидетельствует об отсутствии ассоциированности формы СК с однополым путем заражения ВИЧ у мужчин.

У остальных пациентов в группах ЛФ и ГФ был инъекционный путь заражения ВИЧ (у 7/28 (25,0%) и 11/30 (36,6%), $p_{\chi^2} = 0,500$).

Между группами отсутствовали статистически значимые отличия в частоте клинических симптомов (субфебрилитет, лихорадка, слабость), что совпадало с данными литературы [16].

Далее проанализирована топика кожных поражений в группах ЛФ и ГФ (табл. 1).

Высокая частота локализации кожных поражений на конечностях объяснялась фактом возникновения бляшек в местах с предшествующими повреждениями кожи [2]. Поражения на нижних и верхних конечностях выявлялись у пациентов обеих групп одинаково часто.

Таблица 1. Топика кожных поражений у пациентов групп ЛФ и ГФ

Table 1. Sites of skin lesions in patients from LF and GF groups

Локализация кожных поражений	Группа ЛФ, n = 28		Группа ГФ, n = 30		χ^2	p_{χ^2}
	n	%	n	%		
Нижние конечности	20	71,4	23	76,7	0,024	0,877
Верхние конечности	21	75	22	73,3	0,024	0,877
Туловище	13	46,4	23	76,7	4,414	0,036
Лицо	8	28,6	18	60,0	4,583	0,033
Множественная локализация	13	46,4	24	80,0	5,688	0,018

Примечание: здесь и в табл. 2 жирный шрифт – наличие статистически значимой разницы между группами

Локализация элементов на туловище, лице и в особенности множественная локализация элементов значимо чаще встречались у пациентов группы ГФ (табл. 1). Таким образом, эти клинические проявления могут быть предикторами генерализованной формы СК.

Если проявления на коже легко диагностируются при осмотре, то проявления СК в других органах требуют выполнения дополнительных неинвазивных (лучевых) и инвазивных (эндоскопических) исследований. Бронхи и/или легочная ткань были поражены у 7/30 (23,3%) пациентов группы ГФ. По данным литературы, поражение легких ассоциируется с высоким риском прогрессирования СК [11]. Во всех случаях диагностика СК с поражением крупных бронхов и легких требовала выполнения не только бронхоскопии, но и чрезбронхиальной биопсии слизистой бронхов и легких.

Поражение ЖКТ отмечено у 25 (83,3%) пациентов группы ГФ, диагностировалось при гастро- и колоноскопии с биопсией пораженной слизистой.

В нашем исследовании во всех случаях поражение легких и/или ЖКТ сочеталось с поражением кожи. Можно предположить, что процесс начинается в тканях кожи и у некоторых пациентов имеет тенденцию к генерализации.

Поскольку в патогенезе СК предполагается и воспалительный процесс [22], были исследованы лабораторные показатели периферической крови, характерные для наличия воспалительного процесса (табл. 2).

Различий в воспалительных показателях (лейкоциты, формула крови, СОЭ) между группами не

выявлено. Однако обнаружено различие в количестве эритроцитов. Как видно из табл. 2, у пациентов количество эритроцитов находится с вероятностью 95% в интервале ($M \pm 2 \sigma$), то есть в группе ЛФ это $4,5 \pm 1,4 \times 10^{12}$, а в группе ГФ это $3,9 \pm 1,4 \times 10^{12}$. Таким образом, количество эритроцитов менее $3,1 \times 10^{12}$ было характерно только для ГФ СК и может считаться предиктором этой формы.

До настоящего времени значимость иммунологических и вирусологических факторов в развитии СК окончательно не установлена. Согласно данным [11], уровень CD4 Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл влияет на прогноз СК. Согласно другим данным [13], иммунный статус исключается из оценки прогноза СК.

В нашем исследовании анализ иммунологических и вирусологических показателей продемонстрировал, что у пациентов группы ГФ, по сравнению с группой ЛФ, был значимо выше средний уровень нагрузки ВИЧ ($p_{t\text{-test}} = 0,047$) и ниже среднее количество CD4 Т-лимфоцитов ($p_{t\text{-test}} = 0,027$) (табл. 3).

Если в качестве предикторной величины выбрать уровень ВН 5,3 копии/мл и выше, то в группе ГФ таких было 22/30 (73,3%) пациента, а в группе ЛФ – только 6/28 (21,4%), ОШ = 3,42 (ДИ 1,2-9,7).

Если в качестве предикторной величины выбрать уровень CD4 Т-лимфоцитов в 125 кл/мкл и менее, то в группе ГФ эти показатели были у 21/30 (70,0%) пациента, а в группе ЛФ – у 6/28 (21,4%) (ОШ = 3,26; ДИ 1,15-9,28). При этом в группе ЛФ встречались как очень низкие показатели ($\min = 6$ кл/мкл), так и достаточно высокие

Таблица 2. Средние показатели периферической крови в обеих группах

Table 2. Average peripheral blood rates in both groups

Показатели	Группа ЛФ, n = 28		Группа ГФ, n = 30		Т-тест	p
	М	σ	М	σ		
Гемоглобин (Hb), г/л	130,0	25,0	118,7	20,5	1,578	0,123
Эритроциты, 10^{12} мкл	4,5	0,7	3,90	0,7	2,459	0,019
Лейкоциты, 10^9 мкл	4,9	1,1	5,0	1,5	0,063	0,950
Тромбоциты, тыс.	198,0	105,3	204,7	75,9	-1,816	0,077
СОЭ, мм/ч	37	19	34,2	29,8	-0,278	0,784
Нейтрофилы, %	51,6	14,7	51,0	11,1	-0,350	0,729
Лимфоциты, %	28,9	11,7	27,8	11,3	0,449	0,656
Моноциты, %	9,4	2,6	10,1	3,3	-1,135	0,265

Таблица 3. Средние показатели лимфоцитов и вирусной нагрузки в периферической крови в обеих группах пациентов

Table 3. Average lymphocyte rates and viral load in peripheral blood of both groups of patients

Показатели	Группа ЛФ, n = 21		Группа ГФ, n = 24		Т-тест	p
	М	σ	М	σ		
CD4 ⁺ лимфоциты, кл/мкл	208	187,3	106	103,9	2,289	0,027
CD8 ⁺ лимфоциты, кл/мкл	1192,6	434,6	1240,1	633,9	-0,178	0,861
CD4/ CD8, ед.	0,21	0,19	0,12	0,11	1,211	0,244
Вирусная нагрузка ВИЧ, log10	5,2	0,6	5,6	0,6	-2,049	0,047

(max = 674 кл/мкл), а в группе ГФ самым высоким показателем был max = 347 кл/мкл.

Существенное снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов характерно для поздних стадий ВИЧ-инфекции [3]. По данным литературы, СК в среднем развивается без антиретровирусной терапии через 7-8 лет после инфицирования ВИЧ [1]. В нашем исследовании в группах ЛФ и ГФ период от момента диагностики ВИЧ-инфекции до манифестации СК был $4,1 \pm 3,0$ и $4,7 \pm 5,2$ года ($p_{\chi^2} > 0,05$) соответственно, то есть значительно меньше, что

скорее всего свидетельствует о поздней диагностике ВИЧ-инфекции.

По результатам нашего исследования выявлено 6 предикторов ГФ СК: локализация элементов на лице, туловище, множественная локализация, количество эритроцитов ниже $3,1 \times 10^{12}/л$, уровень ВН, равный или выше $5,3 \log_{10}$, количество CD4 Т-лимфоцитов 125 кл/мкл и менее. Далее проанализирована частота определения количества предикторов среди пациентов групп ЛФ и ГФ (табл. 4).

Таблица 4. Частота встречаемости разного количества предикторов у пациентов групп ЛФ и ГФ, % (абс.)

Table 4. Frequency of occurrence of the different number of predictors in patients from LF and GF groups, % (abs.)

Группы	Количество предикторов						
	0	1	2	3	4	5	6
ЛФ (n = 28)	28,5% (8)	10,7% (3)	14,4% (4)	28,5% (8)	17,9% (5)	0,0%	0,0%
ГФ (n = 30)	0,0%	3,3% (2)	10,0% (3)	23,3% (7)	26,7% (8)	26,7% (8)	10,0% (3)

Как видно из табл. 4, в группе ГФ у 63,4% (19) пациентов наблюдалось от 4-6 предикторов, в группе ЛФ аналогичный показатель составил 17,9% (5) (ОШ = 3,55; ДИ 1,16-10,79). При ЛФ у 28,6% пациентов не было ни одного предиктора, у остальных было от 1 до 4 предикторов, а 5 и 6 не встретилось.

Закключение

В ходе исследования подтверждено, что среди пациентов с СК и ВИЧ-инфекцией чаще встречались мужчины – 42 (72,4%) из 58 пациентов, в группе локализованной формы они составили 82,1%, а в группе генерализованной формы – 63,3%. У пациентов обеих групп типичные для СК кожные проявления на верхних и нижних конечностях отме-

чались с одинаковой частотой. Наличие элементов на туловище и лице (особенно при множественной локализации кожных проявлений), уровень ВН более $5,3 \log_{10}$ копий/мл, количество CD4 Т-лимфоцитов 125 кл/мкл и менее и количество эритроцитов менее $3,1 \times 10^{12}/л$ являлись предикторами ГФ СК. Среди 24 пациентов с СК, имевших 4-6 предикторов, 19 (79,2%) были с генерализованной формой. Среди 8 пациентов с СК, не имевших ни одного предиктора, не было ни одного случая генерализованной формы, также как не было случаев локализованной формы среди 11 пациентов, имевших 5 и 6 предикторов.

Среди пациентов с ГФ СК в 83,3% случаев регистрировалось поражение слизистых ЖКТ и в 23,3% – бронхов и легочной ткани.

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. Иоанниди Е. А., Макарова И. В., Осипов А. В. Клиническая характеристика саркомы Капоши у больных ВИЧ/СПИД на фоне антиретровирусной терапии с учетом особенностей иммунного статуса // Вестник ВолГМУ. – 2018. – № 1 (65). – С. 91-93.

2. Молочков А. В. Саркома Капоши // Лечебное дело. – 2006. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoma-kaposhi> (дата обращения: 19.08.2020 г.).

3. Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»: [Электронный ресурс] приказ Минздрава России от 17.03.2006 г. № 166. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=59648&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.3950014478740991#09219788075961246>

4. Саммит ООН по устойчивому развитию. 25-27 сентября 2015 г. Штаб-квартира ООН, Нью-Йорк, Соединенные Штаты Америки [Электронный ресурс] <https://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2015/un-sustainable-development-summit/ru/>

REFERENCES

1. Ioannidi E.A., Makarova I.V., Osipov A.V. Clinical characteristics of Kaposi sarcoma in HIV/AIDS patients treated with antiretroviral therapy with consideration of the immune status. *Vestn. VolgGMU*, 2018, no. 1 (65), pp. 91-93. (In Russ.)

2. Molochkov A.V. Kaposi sarcoma. *Lechebnoye Delo*, 2006, no. 3, Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoma-kaposhi> (Accessed: 19.08.2020).

3. On Approval of Instructions for Filling the Annual Form no. 61 of the Federal State Statistical Surveillance on Data on the Contingents of HIV Infected Patients. (Epub.) Edict no. 166 by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation as of 17.03.2006. (In Russ.) Available: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=59648&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.3950014478740991#09219788075961246>

4. UN Summit on Sustainable Development. September 25-27, 2015, UN Headquarters, New-York, the United States of America (Epub.) (In Russ.) <https://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2015/un-sustainable-devlopment-summit/ru/>

5. Beral V., Peterman T.A., Berkelman R.L. & Jaffe H.W. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? // *Lancet* 335. – 1990. – P. 123-128.
6. Cheng F., Pekkonen P., Laurinavicius S., Sugiyama N., Henderson S., Günther T., Rantanen V., Kaivanto E., Aavikko M., Sarek G., Hautaniemi S., Biberfeld P., Aaltonen L., Grundhoff A., Boshoff C., Alitalo K., Lehti K., Ojala P.M. KSHV-initiated noyck activation leads to membrane-type-1 matrix metalloproteinase-dependent lymphatic endothelial-to-mesenchymal transition. // *Cell. Host. Microbe*. – 2011. – Vol. 10, № 6. – P. e577-e590.
7. Dalpa E., Gourvas V., Baritaki S., Miyakis S., Samaras V., Barbatis C., Sourvinos G., Spandidos D. A. High prevalence of Human Herpes Virus 8 (HHV-8) in patients with Warthin's tumors of the salivary gland // *J. Clin. Virology*. – 2008. – Vol. 42, Iss.2. – P. 182-185. ISSN 1386-6532, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.01.015>.
8. Guasparri I., Keller S.A., Cesarman E. KSHV vFLIP is essential for the survival of infected lymphoma cells // *J. Exp. Med.* – 2004. – № 199. – P. 993-1003.
9. Kaaya E.E., Parravicini C., Sundelin B., Mgaya E., Kitinya J., Lema L., Luande J., Biberfeld P. Spindle cell ploidy and proliferation in endemic and epidemic African Kaposi's sarcoma // *Eur. J. Cancer*. – 1992. – № 28A. – P. 1890-1894. (doi:10.1016/0959-8049(92) 90030-6).
10. Koyuncu I., Gönel A., Ozcan E., Temiz E., Toprak S., Akkafa F., Binici I. Single nucleotide polymorphism analysis in HIV and Kaposi's Sarcoma disease by microarray technique // *Curr. HIV. Res.* – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 154-164. doi: 10.2174/1570162X18666200130100654.
11. Krown S.E., Testa M.A., Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – № 15. – P. 3085-3092.
12. Monini P., de Lellis L., Fabris M., Rigolin F., Cassai E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – № 334. – P. 1168-1172.
13. Mosam A., Shaik F., Uldrick T. S., Esterhuizen T., Friedland G. H., Scadden D.T. et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2012. – № 60. – P. 150-157.
14. Pauk J., Huang M. L., Brodie S. J., Wald A., Koelle D. M., Schacker T. et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 343. – P. 1369-1377.
15. Paul A.G., Chandran B., Sharma-Walia N. Cyclooxygenase-2-prostaglandin E2-eicosanoid receptor inflammatory axis: a key player in Kaposi's sarcoma-associated herpes virus associated malignancies // *Transl. Res.* – 2013. – № 162. – P. 77-92.
16. Poizot-Martin I., Obry-Roguet V., Duvivier C., Lions C., Huleux T., Jacomet C., Ferry T., Cheret A., Allavena C., Bani-Sadr F., Palich R., Cabié A., Fresard A., Pugliese P., Delobel P., Lamaury I., Hustache-Mathieu L., Bréigéon S., Makinson A., Rey D. Dat'AIDS study group. Kaposi sarcoma among people living with HIV in the French DAT'AIDS cohort between 2010 and 2015 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2020. Jan 17. doi: 10.1111/jdv.16204. [Epub ahead of print].
17. Rivas C., Thlick A. E., Parravicini C., Moore P. S., Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p53 // *J. Virol.* – 2001. – № 75. – P. 429-438.
18. Rohner E., Wyss N., Heg Z., Faralli Z., Mbulaiteye S.M., Novak U., Zwahlen M., Egger M., Bohlus J. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. // *Int. J. Cancer*. – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 45-54.
19. Rohner E., Wyss N., Trelle S., Mbulaiteye S. M., Egger M., Novak U., Zwahlen M., Bohlus J. HHV-8 seroprevalence: a global view // *Syst. Rev.* – 2014. – Feb. 12, № 3. – P. 11.
20. Sadagopan S., Sharma-Walia N., Veettil M. V., Bottero V., Levine R., Vart R. J., Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus upregulates angiogenin during infection of human dermal microvascular endothelial cells, which induces 45S rRNA synthesis, antiapoptosis, cell proliferation, migration, and angiogenesis. // *J. Virol.* – 2009. – № 83. – P. 3342-3364.
21. Sarek G., Jarviluoma A., Ojala P. M. KSHV viral cyclin inactivates p27KIP1 through Ser10 and Thr187 phosphorylation in proliferating primary effusion lymphomas // *Blood*. – 2006. – № 107. – P. 725-732.
22. Schubert U., Antón L. C., Bacik I., Cox J. H., Bour S., Bennink J. R., Orlowski M., Strebel K., Yewdell J. W. CD4 glycoprotein degradation induced by human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein requires the function of proteasomes and the ubiquitin-conjugating pathway // *J. Virol.* – 1998. – Vol. 72, № 3. – P. 2280-2288.
5. Beral V., Peterman T.A., Berkelman R.L. & Jaffe H.W. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet*, 335, 1990, pp. 123-128.
6. Cheng F., Pekkonen P., Laurinavicius S., Sugiyama N., Henderson S., Günther T., Rantanen V., Kaivanto E., Aavikko M., Sarek G., Hautaniemi S., Biberfeld P., Aaltonen L., Grundhoff A., Boshoff C., Alitalo K., Lehti K., Ojala P.M. KSHV-initiated noyck activation leads to membrane-type-1 matrix metalloproteinase-dependent lymphatic endothelial-to-mesenchymal transition. *Cell.Host.Microbe*, 2011, vol. 10, no. 6, pp. e577-e590.
7. Dalpa E., Gourvas V., Baritaki S., Miyakis S., Samaras V., Barbatis C., Sourvinos G., Spandidos D. A. High prevalence of Human Herpes Virus 8 (HHV-8) in patients with Warthin's tumors of the salivary gland. *J.Clin. Virology*, 2008, vol. 42, iss. 2, pp. 182-185. ISSN 1386-6532, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.01.015>.
8. Guasparri I., Keller S.A., Cesarman E. KSHV vFLIP is essential for the survival of infected lymphoma cells. *J.Exp.Med.*, 2004, no. 199, pp. 993-1003.
9. Kaaya E.E., Parravicini C., Sundelin B., Mgaya E., Kitinya J., Lema L., Luande J., Biberfeld P. Spindle cell ploidy and proliferation in endemic and epidemic African Kaposi's sarcoma. *Eur.J.Cancer*, 1992, no 28A, pp. 1890-1894. (doi:10.1016/0959-8049(92) 90030-6).
10. Koyuncu I., Gönel A., Ozcan E., Temiz E., Toprak S., Akkafa F., Binici I. Single nucleotide polymorphism analysis in HIV and Kaposi's Sarcoma disease by microarray technique. *Curr.HIV.Res.*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 154-164. doi: 10.2174/1570162X18666200130100654.
11. Krown S.E., Testa M.A., Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification.. *J.Clin.Oncol.*, 1997, no. 15, pp. 3085-3092.
12. Monini P., de Lellis L., Fabris M., Rigolin F., Cassai E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N. Engl.J.Med.*, 1996, no. 334, pp. 1168-1172.
13. Mosam A., Shaik F., Uldrick T. S., Esterhuizen T., Friedland G. H., Scadden D.T. et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J.Acquir.Immune. Defic.Syndr.*, 2012, no. 60, pp. 150-157.
14. Pauk J., Huang M.L., Brodie S.J., Wald A., Koelle D.M., Schacker T. et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N. Engl.J.Med.*, 2000, no. 343, pp. 1369-1377.
15. Paul A.G., Chandran B., Sharma-Walia N. Cyclooxygenase-2-prostaglandin E2-eicosanoid receptor inflammatory axis: a key player in Kaposi's sarcoma-associated herpes virus associated malignancies. *Transl.Res.*, 2013, no. 162, pp. 77-92.
16. Poizot-Martin I., Obry-Roguet V., Duvivier C., Lions C., Huleux T., Jacomet C., Ferry T., Cheret A., Allavena C., Bani-Sadr F., Palich R., Cabié A., Fresard A., Pugliese P., Delobel P., Lamaury I., Hustache-Mathieu L., Bréigéon S., Makinson A., Rey D. Dat'AIDS study group. Kaposi sarcoma among people living with HIV in the French DAT'AIDS cohort between 2010 and 2015. *J.Eur. Acad.Dermatol.Venereol.*, 2020, Jan 17. doi: 10.1111/jdv.16204. (Epub ahead of print).
17. Rivas C., Thlick A.E., Parravicini C., Moore P.S., Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p53. *J.Virol.*, 2001, no. 75, pp. 429-438.
18. Rohner E., Wyss N., Heg Z., Faralli Z., Mbulaiteye S.M., Novak U., Zwahlen M., Egger M., Bohlus J. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. *Int.J.Cancer*, 2016, vol. 138, no. 1, pp. 45-54.
19. Rohner E., Wyss N., Trelle S., Mbulaiteye S. M., Egger M., Novak U., Zwahlen M., Bohlus J. HHV-8 seroprevalence: a global view. *Syst.Rev.*, 2014, Feb. 12, no. 3, pp. 11.
20. Sadagopan S., Sharma-Walia N., Veettil M.V., Bottero V., Levine R., Vart R.J., Chandran B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus upregulates angiogenin during infection of human dermal microvascular endothelial cells, which induces 45S rRNA synthesis, antiapoptosis, cell proliferation, migration, and angiogenesis. *J.Virol.*, 2009, no. 83, pp. 3342-3364.
21. Sarek G., Jarviluoma A., Ojala P.M. KSHV viral cyclin inactivates p27KIP1 through Ser10 and Thr187 phosphorylation in proliferating primary effusion lymphomas. *Blood*, 2006, no. 107, pp. 725-732.
22. Schubert U., Antón L.C., Bacik I., Cox J.H., Bour S., Bennink J.R., Orlowski M., Strebel K., Yewdell J.W. CD4 glycoprotein degradation induced by human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein requires the function of proteasomes and the ubiquitin-conjugating pathway. *J.Virol.*, 1998, vol. 72, no. 3, pp. 2280-2288.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Ренев Виктор Дмитриевич
младший научный сотрудник.
E-mail: imperiatu@mail.ru

Карамов Эдуард Владимирович
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела инфекционной патологии.
E-mail: karamov2004@yandex.ru

Веселова Елена Игоревна
научный сотрудник.
E-mail: drveselovae@mail.ru
ORCID 0000-0003-4339-126X

Ловачева Ольга Викторовна
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3091-4677

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
доктор медицинских наук, заведующая отделом планирования и координации научных исследований.
Тел.: 8 (495) 631-15-15 (доб. 5000).
E-mail: tulkova@urniif.ru

Каминский Григорий Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела инфекционной патологии.
Тел.: 8 (495) 631-15-15.
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Viktor D. Renev
Junior Researcher.
Email: imperiatu@mail.ru

Eduard V. Karamov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher
of Infectious Pathology Department.
Email: karamov2004@yandex.ru

Elena I. Veselova
Researcher.
Email: drveselovae@mail.ru
ORCID 0000-0003-4339-126X

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

Tatyana E. Tyulkova
Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Research Planning and Coordination.
Phone: +7 (495) 631-15-15, (ext. 5000).
Email: tulkova@urniif.ru

Grigoriy D. Kaminskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Infectious
Pathology Department.
Phone: +7 (495) 631-15-15.
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

Поступила 11.04.2020

Submitted as of 11.04.2020



Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких

Т. Е. ТЮЛКОВА¹, Л. В. МОХИРЕВА², А. А. СТАРШИНОВА³, П. К. ЯБЛОНСКИЙ³, Л. И. АХИЛЬГОВА⁴, О. Д. БАРОНОВА⁵,
А. В. ГРОМОВ⁶, О. Н. ОТПУЩЕНИКОВА⁷, Г. С. ОГАНЕЗОВА⁸, М. В. ЛЕВЧЕНКО⁹, И. А. ПАНОВА¹⁰, О. А. ТРУШИНА¹¹,
Н. В. ЯСИНЕЦКАЯ¹², Е. А. САХАРИТОВА¹³

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

²Филиал № 4 ЮЗАО и ТиНАО ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

⁴ГБУ «Ингушская республиканская клиническая больница им. А. О. Ахушкова», Ингушетия, г. Назрань

⁵ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

⁶ГБУЗ «Камчатский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Петропавловск-Камчатский, РФ

⁷ГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Саратов, РФ

⁸Филиал № 5 ЮАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

⁹Филиал № 17 ВАО, СВАО ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

¹⁰ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

¹¹ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая противотуберкулезная больница», г. Ярославль, РФ

¹²ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный противотуберкулезный диспансер», г. Пятигорск, РФ

¹³ОГУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер», г. Смоленск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка в многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании результатов лечения больных туберкулезом с использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами, переносимости и безопасности этих препаратов.

Материалы и методы. В исследовании, проходившем с 2016 по 2018 г., участвовали 13 противотуберкулезных учреждений. Сформированы первичная популяция (РР) из 489 пациентов, после применения критериев исключения – субпопуляция (subPP) из 267 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и рецидивом, которые получали лечение по I или III режиму химиотерапии. Для статистической обработки данных использовали методы описательной статистики.

Результаты. Из РР основной курс химиотерапии завершили 267 (54,6%) (subPP). Досрочно прекратили лечение 118 (24,1%) пациентов из 489. Первичная лекарственная устойчивость выявлена у 30 (6,1%) из 489, вторичная – у 74 (15,1%) из 489. В subPP прекращение бактериовыделения обнаруживалось к концу интенсивной фазы в 78 (96,3%) случаях из 81. Клинико-рентгенологическая динамика отмечалась в этой подгруппе в течение 106,2 ± 63,3 дня (медиана 90). Длительность интенсивной фазы в subPP составила 107,9 ± 50,5 дня.

При оценке безопасности зарегистрировано 191 нежелательное явление (НЯ) у 149 (30,5%) из 489 пациентов. По степени тяжести большинство НЯ были легкой степени (164 из 191), реже (20 из 191) – средней степени и 7 – серьезные НЯ. С приемом исследуемых препаратов установлена связь при 61 НЯ у 57 (38,2%) из 149 пациентов. В структуре этих НЯ преобладало транзиторное повышение уровня трансаминаз (45 (73,8%) из 61 НЯ, но в единичном случае (1,6%) зарегистрирован лекарственный гепатит). Среди серьезных НЯ два случая благополучно разрешились к завершению протокола, два – закончились летальным исходом при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза, а в трех случаях диагностированы онкологические заболевания.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, туберкулез, химиотерапия, комбинированные препараты с фиксированными дозами, эффективность, безопасность, взрослые

Для цитирования: Тюлькова Т. Е., Мохирева Л. В., Старшинова А. А., Яблонский П. К., Ахильгова Л. И., Баронова О. Д., Громов А. В., Отпущеникова О. Н., Оганезова Г. С., Левченко М. В., Панова И. А., Трушина О. А., Ясинецкая Н. В., Сахаритова Е. А. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 46-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-46-56>

The multicenter observational non-interventional study of combination anti-tuberculosis drugs used in treatment of pulmonary tuberculosis patients

T. E. TYULKOVA¹, L. V. MOKHIREVA², A. A. STARSHINOVA³, P. K. YABLONSKIY³, L. I. AKHILGOVA⁴, O. D. BARONOVA⁵,
A. V. GROMOV⁶, O. N. OTPUSCHENIKOVA⁷, G. S. OGANEZOVA⁸, M. V. LEVCHENKO⁹, I. A. PANOVA¹⁰, O. A. TRUSHINA¹¹,
N. V. YASINETSKAYA¹², E. A. SAKHARITOVA¹³

¹National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Branch no. 4 and Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

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

⁴Ingushetia Republican Clinical Hospital Named after A. O. Akhushkov, Ingushetia, Nazran, Russia

⁵Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

⁶Kamchatka Regional Clinical TB Dispensary, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia

⁷Regional Clinical TB Dispensary, Saratov, Russia

⁸Branch no. 5 of Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

⁹Branch no. 17 of Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

¹¹Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl, Russia

¹²Pyatigorsk Inter-Regional Clinical TB Dispensary, Pyatigorsk, Russia

¹³Smolensk Regional Clinical TB Dispensary, Smolensk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to run a multicenter non-interventional observational study to assess treatment outcomes in tuberculosis patients receiving combination drugs with fixed doses, and to evaluate tolerability and safety of these drugs.

Subjects and methods. 13 TB units participated in this study which lasted from 2016 to 2018. The primary population (PP) included of 489 patients, after applying the exclusion criteria – the subpopulation (subPP) included 267 patients with newly detected pulmonary tuberculosis and relapses who received treatment as per chemotherapy regimen I or III. Descriptive statistics methods were used for statistical data processing.

Results. Of all PP, 267 (54.6%) completed the main course of chemotherapy. (subPP). Out of 489 patients, treatment was discontinued in 118 (24.1%) of them. Primary drug resistance was detected in 30 (6.1%) patients out of 489 patients, secondary drug resistance – in 74 (15.1%) of 489. In subPP, by the end of the intensive phase the sputum conversion was achieved in 78 (96.3%) of 81 patients. Clinical and X-ray changes had been observed in this subgroup for 106.2 to 63.3 days (median 90). The duration of the intensive phase in the subPP made 107.9 ± 50.5 days.

In safety assessment, 191 adverse events (AE) were registered in 149 (30.5%) of 489 patients. By severity, most AEs were minor (164 out of 191), moderate AEs were less frequent (20 out of 191), and there were 7 cases of serious AEs. 61 AEs in 57 (38.2%) out of 149 patients were confidently associated with in-take of the studied drugs. The structure of those AEs, transient transaminase level elevation prevailed (45 (73.8%) of 61 AEs, but there was a single case (1.6%) drug-induced hepatitis). Among the serious AEs, two cases were safely resolved by the end of the protocol, two of them were fatal in TB/HIV co-infection, and three cases were diagnosed with cancer.

Key words: observational study, tuberculosis, chemotherapy, combination drugs with fixed doses, efficacy, safety, adults

For citations: Tyulkova T.E., Mokhireva L.V., Starshinova A.A., Yablonskiy P.K., Akhilgova L.I., Baronova O.D., Gromov A.V., Otpuschenikova O.N., Oganezova G.S., Levchenko M.V., Panova I.A., Trushina O.A., Yasinetskaya N.V., Sakharitova E.A. The multicenter observational non-interventional study of combination anti-tuberculosis drugs used in treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 46-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-46-56>

Для корреспонденции:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
E-mail: tulkova@urniif.ru

Correspondence:

Tatyana E. Tyulkova
Email: tulkova@urniif.ru

В 1990 г. D. M. Eddy разработал доктрину доказательной медицины (Evidence based medicine working group), а в 1993 г. был сформулирован подход к медицинской клинической практике. С тех пор решения по ведению пациентов принимаются на основании методов, имеющих доказательную базу относительно безопасности и эффективности, где большое внимание уделяется метаанализу исследований с единым подходом к изучаемым медицинским мероприятиям. Наибольшую доказательность имеют рандомизированные клинические исследования (РКИ), но в ряде дисциплин существуют ограничения для их проведения. Например, во фтизиатрии имеются объективные сложности проведения РКИ. К ним относят: этические ограничения при назначении плацебо / экспериментальных препаратов в связи с высокой опасностью распространения возбудителя в обществе и социальной значимостью туберкулеза, наличием риска прогрессирования заболевания до летального исхода, а также трудностями определения конечных точек (визуализация и определение возбудителя в биологических материалах). Кроме этого, длитель-

ность курса лечения и социальный статус больных обуславливают сложности ведения пациента до завершения исследования. В связи с вышеперечисленным альтернативой РКИ могут быть неинтервенционные наблюдательные исследования (НИИ). При проведении этих исследований «лекарственное(ые) средство(а) назначается(ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отношении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования» [18]. Ценность этих исследований состоит в возможности наблюдать пациента в реальных условиях клинической практики, при которых лекарственный препарат назначается обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в клинических рекомендациях. Назначение пациенту того или иного вида лечения происходит не заблаговременно, а согласно установившейся практике и не связано с включением в исследование. При этом не проводятся никаких дополнительных диагностических или контрольных процедур, а обработка полученных данных проводится с помощью эпидемиологиче-

ских методик [16, 21]. В наблюдательных исследованиях изучают не только новые препараты и диагностические тесты [6, 14], но также те, которые ранее уже использовались в клинической практике.

Одними из поводов изучения эффективности и безопасности препаратов, имеющихся в арсенале врачей длительное время, являются патоморфоз заболевания и эволюционный скачок возбудителя [3, 20]. Примером может служить внедрение комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) в практику. Согласно требованиям Фармакологического комитета РФ, в 90-х годах XX в. после разработки КПФД фтизоэтам и фтизопирам проведено открытое несравнительное клиническое исследование у 20 отобранных в соответствии с критериями протокола клинического исследования впервые выявленных больных туберкулезом легких, показавшее эффективность при сохранении безопасности этих препаратов в сравнении с применением схемы из монопрепаратов с противотуберкулезной активностью [13]. Другими авторами доказывалось, что прием КПФД хорошо контролируем, менее трудозатратен и экономически выгоден [8].

С 90-х годов XX в. отмечена негативная фаза патоморфоза туберкулезной инфекции, характеризующаяся увеличением остропрогрессирующих форм и снижением доли хронически текущего туберкулеза в структуре смертности [3]. С 2003 г. резко возросло число случаев сочетания ВИЧ-инфекции с туберкулезом (ВИЧ-и/ТБ) и туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [10, 20]. Кроме того, с 2014 г. нормативно-правовыми документами регламентировано широкое использование молекулярно-генетических методов исследования, позволившее своевременно назначать препараты резервного ряда, исключая необоснованный прием основных препаратов [4, 12].

Все это создало предпосылки к повторной оценке эффективности и безопасности приема КПФД в современных условиях у пациентов с туберкулезом легких.

Цель исследования: оценка в многоцентровом ННИ результатов лечения больных туберкулезом с использованием КПФД, переносимости и безопасности этих препаратов.

Материалы и методы

В период с мая 2016 г. по январь 2019 г. проведено наблюдательное ретро- и проспективное когортное многоцентровое исследование (ННИ) в 13 центрах, открытых во всех федеральных округах (кроме Сибирского) на базе научных и лечебных учреждений, оказывающих противотуберкулезную помощь. Согласно протоколу FFI-TBC-01/15 (v:1.0 от 28.05.2015 г.) в ННИ включены пациенты с впервые выявленным или рецидивом туберкулеза органов

дыхания без бактериовыделения или с таковым при сохраненной чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину с указанием на прием в интенсивной фазе I и III режимов химиотерапии одного из КПФД: фтизопирама (изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг), или фтизоэтама (изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг), или фтизопирама В₆ (пиразинамид 500 мг + изониазид 150 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг), или фтизоэтама В₆ (этамбутол 400 мг + изониазид 150 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг), или изокомба (изониазид 60 мг + рифампицин 120 мг + пиразинамид 300 мг + этамбутола гидрохлорид 225 мг + пиридоксина гидрохлорид 20 мг). Все пациенты на момент подписания информированного согласия для включения в ННИ получали перечисленные препараты или завершили их прием в связи с окончанием интенсивной фазы или основного курса химиотерапии. Все обследования во время наблюдения проводились согласно клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза [12].

Критериями исключения были: желание пациента выйти из исследования, потеря пациента для наблюдения (отрыв пациента от лечения), выявление в ходе исследования ЛУ к препаратам основного ряда (первичной или вторичной).

Пациенты, отвечающие критериям включения и подписавшие информированное согласие, сформировали первичную популяцию (РР, $n = 489$), а после применения критериев исключения – субпопуляцию (subPP, $n = 267$). Согласно протоколу FFI-TBC-01/15 (v:1.0 от 28.05.2015 г.) исследователь вносил данные о пациенте и его обследовании в течение 6 визитов (рис. 1).

Результат лечения оценивали в subPP по факту и срокам прекращения бактериовыделения на основании данных микробиологических и молекулярно-генетических данных, а также по клинико-рентгенологическим показателям [11].

Безопасность применения КПФД оценивалась в РР по частоте и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ), их связи с приемом лекарственного препарата и исходам. Исходом НЯ считали клинически значимое явление, лабораторный показатель или признак, который служил объектом интереса исследователя [15]. Согласно протоколу наблюдательного исследования FFI-TBC-01/15 (v:1.0 от 28.05.2015 г.) НЯ считали любое неблагоприятное проявление (включая отклонение лабораторных показателей), симптом или заболевание, возникновение которых по времени совпадало с приемом исследуемого лекарственного препарата. Согласно указанному протоколу термин НЯ также включал клинически значимые изменения лабораторных показателей и любых других диагностических процедур (например, если они потребовали проведения ранее незапланированных диагностических процедур, лечения или послужили причиной выведения пациента из исследования), на основании чего вы-

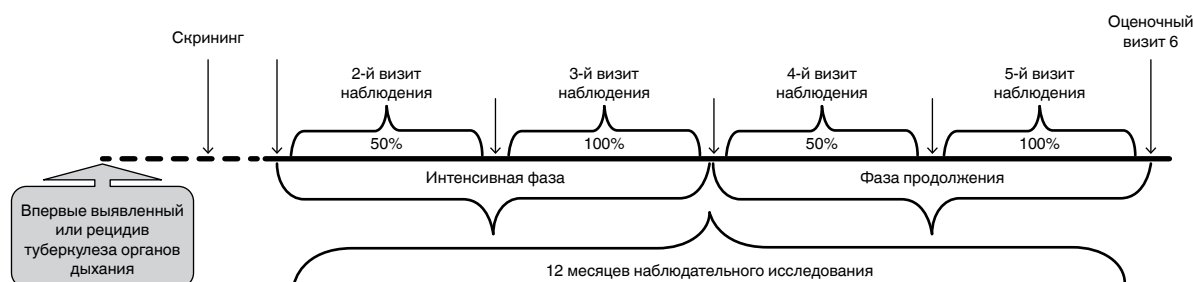


Рис. 1. Контрольные визиты наблюдательного исследования

Fig. 1. Control visits of the observational study

явление ВИЧ-инфекции и онкологического заболевания у пациента во время исследования было расценено как НЯ, но при оценке вероятности связи с приемом КПФД, как и следовало ожидать, таковая не была доказана. Оценку степени вероятности связи НЯ с приемом изучаемых препаратов проводили по шкале Naranjo [1]. Оценка степени тяжести НЯ проводилась по методике, указанной в [17].

В популяции РР средний возраст пациентов был $39,90 \pm 12,95$ года, преобладали мужчины – 310 (63,4%) из 489. Впервые выявленный туберкулез зарегистрирован у 459/489 (93,9%), рецидив – у 30/489 (6,1%) пациентов. Этиологический фактор заболевания доказан микробиологическими и молекулярно-генетическими методами у 190/489 человек (38,9%). В структуре осложнений у пациентов РР встречались: легочное кровотечение – у 19/489 (3,9%) человек, плевральный выпот – у 22/489 (4,5%), хроническая дыхательная недостаточность – у 5/489 (1,0%), эндобронхит – у 7/489 (1,4%).

Среди сопутствующей патологии отмечались следующие заболевания: инфекционные – у 134/489 (27,4%), бронхолегочной системы – у 85/489 (17,4%), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 77/489 (15,8%), сердечно-сосудистой системы – у 50/489 (10,2%), органов зрения – у 49/489 (10,0%). В структуре инфекционной патологии преобладал гепатит С (25/134 человек; 18,6%) и ВИЧ-инфекция (22/134; 16,4%); в бронхолегочной – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (65/85 человек; 76,5%). Гипертонической болезнью страдали 22/489 (4,50%) пациента, анемия диагностирована у 15/489 (3,1%). Онкологические заболевания диагностированы у 3 пациентов (по одному случаю лимфогранулематоз, периферический рак легкого, центральный рак легкого). В анамнезе имели хирургические вмешательства 62/489 пациента (12,7%), из них у 40/62 (64,5%) пациентов это были диагностические операции. Инвалидность I и III групп имели по 10/489 (по 2,0%) пациентов, II группы – 11/489 (2,2%). Курение на момент ННИ отмечали 293/489 (59,9%) пациента, в прошлом – 25/489 (5,1%). Среднее количество сигарет, выкуриваемых в день, составило $15,40 \pm 6,17$ шт. Употребляли алкоголь менее 10 ед.

в неделю 244/489 (49,9%) пациента, в 5,5% случаев – более 10 ед.

После применения критериев исключения сформирована субпопуляция (subPP) пациентов ($n = 267$), завершивших основной курс химиотерапии. Среди них впервые выявленных – 252 (94,4%), с рецидивом – 15 (5,6%) пациентов. В структуре клинических форм туберкулеза популяций subPP и РР преобладал инфильтративный туберкулез (65,6 и 66% соответственно). Бактериовыделение с сохраненной чувствительностью МБТ к изониазиду и рифампицину зарегистрировано у 81 (30,3%) из 267 пациентов subPP.

Среди осложнений в subPP отмечались: легочное кровотечение – 12/267 (4,5%), плевральный выпот – 6/267 (2,2%), хроническая дыхательная недостаточность – 1/267 (0,4%) и эндобронхит – 3/267 (1,1%).

В структуре сопутствующей патологии subPP инфекционные заболевания зарегистрированы у 80/267 (29,9%) пациентов, бронхолегочные поражения – у 44/267 (16,5%), ЖКТ – у 41/267 (15,4%). Среди инфекционных заболеваний чаще встречался гепатит С (15/80; 18,8%), среди бронхолегочных поражений – ХОБЛ (26/44; 59,1%), поражений ЖКТ – хронический гастрит (13/41; 31,7%). Ранее перенес хирургические вмешательства 31/267 (11,6%) человек, среди них для верификации диагноза – 19/31 (61,3%).

Методы статистической обработки данных

В исследовании применяли два типа данных: дискретные (Да/Нет) и интервальные (количественные показатели). Для интервальных переменных использовали среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ), медиану, которые анализировали при помощи двухвыборочного t -критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий (наличие разнородности внутри группы) по Levene. Для оценки частоты встречаемости изучаемых признаков использовали описательную статистику при помощи программного продукта (SAS версии 9.3).

Регуляторные обязательства. Наблюдательное многоцентровое ретро- и проспективное исследование результатов применения КПФД (фтизоэтам, фтизопирам, фтизопирам В6, фтизоэтам В6, изокомб) в интенсивной фазе I или III режимов

химиотерапии больных туберкулезом легких для оценки результатов лечения проводилось в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [9], ICHGCR в соответствии с современными представлениями о статусе наблюдательных исследований [5, 21].

Этическое заключение

Настоящее наблюдательное исследование проводилось строго в соответствии с этическими принципами, провозглашенными в Хельсинкской декларации, ICH GCP (МКГ ККП) и действующим законодательством Российской Федерации. Выписки из протоколов заседания независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований № 13 от 28.08.2015 г., № 03 от 17.02.2017, № 15 от 12.10.2018 г.

Результаты исследования

В ходе наблюдательного исследования потеряна связь со 113/489 (23,1%) пациентами, что соответствовало когорте прервавших лечение [10], 3/489 (0,6%) пациента вышли из исследования по собственному желанию (отозвали свое согласие) (рис. 2). Полученные на 2-м и 3-м визитах результаты тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ показали первичную ЛУ у 30 (6,1%) пациентов: множественная (11 человек), монорезистентность (14), полирезистентность (5). На 4-6-м визитах у 74 (15,1%) пациентов выявлена вторичная ЛУ, не позволившая продолжить прием КПФД. Таким образом, 104 (21,3%) пациента из 489 были исключены из исследования (рис. 2). При анализе табл. 1 выявлено число пациентов, которые не смогли завершить основной курс химиотерапии ввиду регистрации перечисленных ранее критериев исключения. Среди них оказались: все пациенты с плевритом, с диссеминированным туберкулезом – 47 (57,3%) из 82 человек, с инфильтративным – 148 (45,8%) из 323, с очаговым – 12 (22,6%) из 55, с туберкулемой – 4 (22,2%) из 18. То есть при очаговом туберкулезе и туберкулема пациенты в большем проценте случаев завершали основной курс терапии.

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, выбывших из исследования, завершивших основной курс химиотерапии по I и III режимам

Table 1. Clinical forms of tuberculosis in patients enrolled in the study who discontinued participation in the study and completed the main course of chemotherapy as per regimens I and III

Клиническая форма туберкулеза	Первичная популяция (PP)		Субпопуляция (subPP)		Пациенты, выбывшие из исследования	
	n	%	n	%	n (nPP- nsubPP)	% от nPP
Диссеминированная	82	16,7	35	13,1	47	57,3
Инфильтративная	323	66	175	65,6	148	45,8
Очаговая	55	11,2	43	16,1	12	22,6
Туберкулема	18	3,8	14	5,2	4	22,2
Плеврит	11	2,3	0	0	11	100
Итого	489	100	267	100	222	45,4

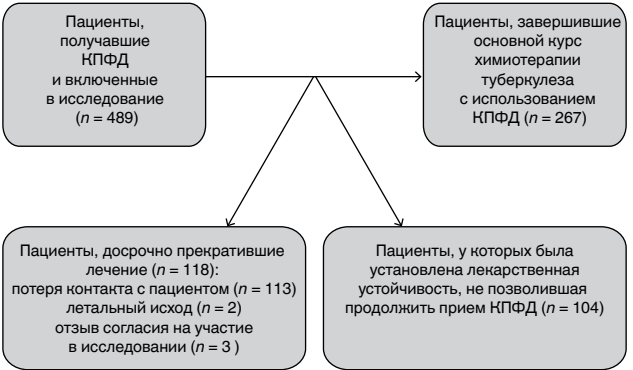


Рис. 2. Этапы формирования групп пациентов в исследовании

Fig. 2. Stages of enrollment of patients in the study groups

По данным табл. 2, бактериовыделение определялось на 2-м визите люминесцентной микроскопией в 6 из 27 случаев, культуральными методами: на плотных средах – в 16 из 33, на жидких – в 6/32. На 3-м визите бактериовыделение регистрировалось только при посеве на плотные среды в 3 из 33 случаев. В 1 случае ДНК МБТ в мокроте обнаруживалась до 5-го визита. То есть на 3-м визите прекращение бактериовыделения подтверждено культуральными методами у 30 (90,1%) из 33 пациентов. Учитывая, что бактериовыделение установлено с помощью разных методов у 81 пациента, то факт прекращения бактериовыделения к 3-му визиту установлен у 78 (96,2%) из них. Положительная клинико-рентгенологическая динамика регистрировалась через 106,2 ± 63,3 дня от начала лечения. Длительность интенсивной фазы в subPP составила 107,9 ± 50,5 дня, что соответствует $p > 0,05$ [12].

За время наблюдения в РР зарегистрировано 191 НЯ у 149 (29,9%) из 489 пациентов (табл. 3). Среди них преобладали транзиторные отклонения в лабораторных показателях (121 из 191 события) у 88/489 (17,7%) пациентов. Патология системы крови, ЖКТ, кожи и подкожной клетчатки, гепатобилиарной системы регистрировалась по 10-15 случаев у 9-10 человек из 489 включенных

Таблица 2. Динамика результатов микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования мокроты
Table 2. Changes in the results of microbiological and molecular-genetic sputum tests

Методы исследования	Пациенты с положительными результатами											
	визит 1 n = 267		визит 2 n = 259		визит 3 n = 266		визит 4 n = 264		визит 5 n = 261		визит 6 n = 267	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Прямая микроскопия	4	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Люминесцентная микроскопия	27	10,1	6	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0
ПЦР	37	13,9	3	1,1	4	1,5	1	0,4	1	0,4	0	0
Плотные среды	33	12,4	16	6	3	1,1	0	0	0	0	0	0
Жидкие среды	32	12,0	6	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов, включенных в исследование
Table 3. Adverse events registered in patients enrolled in the study

Виды нежелательных явлений	Число пациентов абс. (%) / количество событий (n = 498)
Отклонения лабораторных показателей	88 (17,9%) / 121
Заболевания крови и лимфатической системы	10 (2,0%) / 10
Патология желудочно-кишечного тракта	10 (2,01%) / 15
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	10 (2,01%) / 10
Патология гепатобилиарной системы	9 (1,81%) / 12
Общие расстройства	3 (0,60%) / 4
Новообразования	3 (0,60%) / 3
Патология нервной системы	3 (0,60%) / 3
Патология органа зрения	2 (0,40%) / 2
Инфекционные заболевания	2 (0,40%) / 2
Патология мышечной и соединительной ткани	2 (0,40%) / 2
Патология дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	2 (0,40%) / 2
Нарушения иммунной системы	1 (0,20%) / 1
Нарушения обмена веществ и/или питания	1 (0,20%) / 1
Психиатрические расстройства	1 (0,20%) / 1
Патология почек и мочевыводящих путей	1 (0,20%) / 1
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1 (0,20%) / 1
Итого	149 (30,4%) / 191

в исследование. Общие расстройства (слабость, недомогание), новообразования и патология нервной системы, органов зрения, инфекционные заболевания, патология мышечно-соединительной ткани, дыхательной системы, иммунной системы, обмен веществ и нарушения питания, психиатрические расстройства, патология почек и мочевыводящих путей, сосудистая патология встречались в единичных случаях (табл. 3). Легкая степень зарегистрирована в 164 из 191 случая у 122 из 149 пациентов, средняя – в 20/191 у 20/149, тяжелая – в 7 случаях у 7 пациентов. К серьезным НЯ отнесены: лимфогранулематоз, периферический рак легкого, центральный рак легкого, ВИЧ-инфекция, которые выявлены во время выполнения протокола ННИ, а также острый тромбоз и лекарственный гепатит. Острый тромбоз у 1 пациента был связан с внутривенным введением рифампицина, что отражено в инструкции в разделе «побочные действия вещества рифампицин».

По данным табл. 4, связь НЯ с приемом препаратов установлена у 57 пациентов при 61 (31,9%) событии из 191. Среди них преобладало увеличение уровня трансаминаз в 45/61 (73,8%) НЯ (табл. 4). По одному случаю зарегистрировано повышение билирубина, зуд кожных покровов, аллергический дерматит, эритема, судороги, заболевания глаз, артралгии, нарушение сна. Связь с приемом КПФД была установлена лишь в 1 случае (лекарственно-индуцированный гепатит) из 7 серьезных НЯ. Благополучный исход отмечен при 175 из 191 НЯ у 133 из 149 пациентов, еще 9 НЯ у 9 пациентов находились в стадии разрешения на момент окончания исследования. Исходами 2 (тромбоз, лекарственный гепатит) из 7 серьезных НЯ стало полное купирование клинико-лабораторных проявлений, у 3/7 НЯ были отнесены к вновь выявленным заболеваниям, а у 2/7 пациентов зарегистрирован летальный исход при коинфекции (ВИЧ-и/туберкулез).

Таблица 4. Структура НЯ, при которых установлена связь с приемом КПФД среди 498 пациентов, принимавших КПФД

Table 4. The structure of AEs with established association with anti-tuberculosis drugs in-take in 498 patients who received anti-tuberculosis drugs

Проявления		НЯ	
		число пациентов	количество НЯ
Повышение уровня трансаминаз	абс.	41	45
	%	8,2	-
Повышение уровня билирубина	абс.	2	2
	%	0,4	-
Лекарственно-индуцированный гепатит	абс.	1	1
	%	0,2	-
Диспептические расстройства	абс.	5	5
	%	1	-
Зуд кожных покровов	абс.	1	1
	%	0,2	-
Аллергический дерматит	абс.	2	2
	%	0,4	-
Эритема	абс.	1	1
	%	0,2	-
Судороги	абс.	1	1
	%	0,2	-
Заболевания глаз	абс.	1	1
	%	0,2	-
Артралгии	абс.	1	1
	%	0,2	-
Нарушение сна	абс.	1	1
	%	0,2	-
Итого	абс.	57	61

Заключение

Из 489 пациентов, включенных в наблюдательное исследование, 267 (54,6%) завершили основной курс химиотерапии. Досрочно прекратившие лечение пациенты (118 из 489) (рис. 2) составили 24,1%. Вероятно, употребление алкоголя большинством пациентов (55,4%) снижало критическое отношение к себе и своему здоровью, что отражалось на комплаентности [2].

Первичная ЛУ культуральными методами выявлена у 30 (6,1%) из 489 пациентов, вторичная – у 74/489 (15,1%). По данным литературы, даже правильно назначенный режим противотуберкулезной терапии при наличии НЯ с перерывами в лечении, временными отменами того или иного препарата способствовал формированию приобретенной ЛУ возбудителя [1, 18].

Критерии исключения чаще приходилось использовать при диссеминированном (57,3%) и инфильтративном (45,8%) туберкулезе, плеврите (100%), в том числе эмпиеме. Тогда как при ограниченных процессах (очаговый туберкулез, туберкулема) пациенты не завершали ННН существенно реже (22,2-22,6% случаев). То есть ограниченные процессы, выявляемые при периодических обследо-

ваниях на туберкулез, способствовали эффективному завершению основного курса химиотерапии.

В subPP прекращение бактериовыделения установлено к концу интенсивной фазы и подтверждено культуральными методами в 78 (96,3%) из 81 случая. Подобные результаты лечения туберкулеза с помощью КПФД описывались в [13], в публикациях [7] и [19], подчеркивалась роль КПФД для эффективного завершения основного курса химиотерапии туберкулеза.

Положительная клинико-рентгенологическая динамика в subPP наступала через $106,2 \pm 63,3$ дня (медиана 90), длительность интенсивной фазы составила $107,9 \pm 50,5$ дня.

При оценке безопасности КПФД зарегистрировано 191 НЯ у 149 (30,5%) из 489 пациентов. По степени тяжести большинство НЯ были легкой степени (164 из 191), реже (20 из 191) – средней степени и 7 – серьезные НЯ. Исходом 175 из 191 НЯ у 133 из 149 пациентов стала полная нормализация лабораторных показателей, 9 НЯ у 9 пациентов находились в стадии разрешения на момент окончания исследования. Связь с приемом КПФД установлена лишь в 1 случае (лекарственно-индуцированный гепатит) из 7 серьезных НЯ.

Таким образом, наблюдательное исследование показало, что прием КПФД (фтизоэтам, фтизопирам, фтизопирам В₆, фтизоэтам В₆, изокомб) у пациентов с впервые выявленным туберкулезом или его рецидивом (без бактериовыделения или с ним) при сохраненной

чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину в условиях патоморфоза и современной эпидемической ситуации при назначении в схемах I и III режимов химиотерапии был эффективным и характеризовался достаточной безопасностью и переносимостью.

Конфликт интересов. Работа выполнялась при финансовой поддержке спонсора исследования – организации-разработчика препаратов: АО «АКРИХИН», Россия. Контрактной исследовательской организацией являлось общество с ограниченной ответственностью «Лиганд Ресерч» («Ligand Research»)

Conflict of Interests. The study was carried out with the financial support of the sponsor - the company developing the drugs: АО AKRIKHIN, Russia. Contract research organization was Ligand Research Ltd.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. – 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 256 с.
2. Баласанянц Г. С. Социальные аспекты туберкулезной инфекции // Социология медицины. – 2013. – № 2 (23). – С. 28-32.
3. Бердников Р. Б., Гринберг Л. М., Кондрашов Д. Л. Патоморфоз туберкулеза и алгоритмы построения патологоанатомического диагноза // Медицинский альянс. – 2013. – № 4. – С. 11-17.
4. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Комиссарова О. Г., Багдасарян Т. Р., Ловачева О. В. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 5. – С. 031-038.
5. Вольская Е. А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов // Качественная клиническая практика. – 2011. – № 1. – С. 19-24.
6. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
7. Зиновьев И. П., Устюжанинова А. С., Коковихина И. А. Эффективность комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с первичной полирезистентной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 210-211.
8. Мохирева Л. В. Эффективность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных впервые выявленным туберкулезом легких: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.16 / Место защиты: ГОУВПО «Московская медицинская академия». – М., 2013. – 258 с. : 18 ил.
9. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [вход на сайт <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> 17.08.17].
10. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018 – 81 с.
11. Приказ МЗ РФ № 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации. Мониторинга туберкулеза».
12. Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
13. Соколова Г. Б., Можоккина Г. Н., Елистратова Н. А. Новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты фтизоэтам и фтизопирам // Большой медицинский журнал о туберкулезе. – 2000. – № 9. – С. 26-27.
14. Старшинова А. А., Кудлай Д. А., Довгалюк И. Ф., Басанцова Н. Ю., Зинченко Ю. С., Яблонский П. К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235.
15. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ дата обращения 29.11.19).

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Lekarstva: neblagopriyantnye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti*. [Drugs: adverse reactions and safety control.] 2nd ed., Moscow, EKSMO Publ., 2008, 256 p.
2. Balasanyants G.S. Social aspects of tuberculous infection. *Sotsiologiya Meditsiny*, 2013, no. 2 (23), pp. 28-32. (In Russ.)
3. Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Kondrashov D.L. Pathomorphosis of tuberculosis and algorithms for pathological anatomical diagnosis. *Meditsinsky Alyans*, 2013, no. 4, pp. 11-17. (In Russ.)
4. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Komissarova O.G., Bagdasaryan T.R., Lovacheva O.V. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 5, pp. 031-038. (In Russ.)
5. Volskaya E.A. Fundamentals of good practice for non-interventional drug research. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2011, no. 1, pp. 19-24. (In Russ.)
6. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
7. Zinoyev I.P., Ustyuzhanina A.S., Kokovikhina I.A. The efficacy of complex treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and primary poly-resistance of Mycobacterium tuberculosis. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2011, no. 2, pp. 210-211. (In Russ.)
8. Mokhireva L.V. *Effektivnost primeneniya kombinirovannykh protivotuberkuleznykh preparatov u bolnykh vperve vyavlenym tuberkulezom legkikh: Diss. Doc. med. nauk.* [The efficacy of the use of combination anti-tuberculosis drugs in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Doc. Diss.]. 14.01.16. Moscow Medical Academy, Moscow, 2013, 258 p.
9. National Standard of the Russian Federation GOST P 52379-2005 On Good Clinical Practice. (In Russ.) (Available: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> Accessed 17.08.17).
10. *Otrasleyve i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2018, 81 p.
11. Edict no. 50 by RF MoH as of 13.02.2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. (In Russ.)
12. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
13. Sokolova G.B., Mzhokkina G.N., Elistratova N.A. New Russian combination anti-tuberculosis drugs of phthiozotam and phthiozopiram. *Bolshoy Meditsinskiy Zhurnal o Tuberkuleze*, 2000, no. 9, pp. 26-27. (In Russ.)
14. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatrics. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.)
15. Federal Law no. 61 as of 12.04.2010 On Drugs Turnover. (In Russ.) (http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ Accessed as of 29.11.19).

16. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 01.05.2001.
17. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. (<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения: 09.07.2013)).
18. Gallardo C.R., Rigau Comas D., Valderrama Rodríguez A., RoquéiFiguls M., Parker L. A., Caylà J., Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016: 5. <http://www.cochranelibrary.com>.
19. Lienhardt C., Cook S. V., Burgos M., Yorke-Edwards V., Rigouts L., Anyo G., Kim S. J., Jindani A., Enarson D. A., Nunn A. J. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, № 14. – P. 1415-1423.
20. Shur K. V., Umpeleva T. V., Bekker O. B., Maslov D. A., Zaychikova M. V., Vakhrusheva D. V., Danilenko V. N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients // *Bulletin of Russian State Medical University*. – 2018. – № 3. – P. 23-28.
21. von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P. STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // *J. Clin. Epidemiol.* – 2008. – № 61. – P. 344-349.
16. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 01.05.2001.
17. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. (<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (Accessed as of: 09.07.2013)).
18. Gallardo C.R., Rigau Comas D., Valderrama Rodríguez A., RoquéiFiguls M., Parker L. A., Caylà J., Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016: 5. <http://www.cochranelibrary.com>.
19. Lienhardt C., Cook S.V., Burgos M., Yorke-Edwards V., Rigouts L., Anyo G., Kim S.J., Jindani A., Enarson D.A., Nunn A.J. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, vol. 305, no. 14, pp. 1415-1423.
20. Shur K.V., Umpeleva T.V., Bekker O.B., Maslov D.A., Zaychikova M.V., Vakhrusheva D.V., Danilenko V.N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients. *Bulletin of Russian State Medical University*, 2018, no. 3, pp. 23-28.
21. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P. STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J.Clin.Epidemiol.*, 2008, no. 61, pp. 344-349.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заведующая отделом
планирования и координации научных исследований.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 631-15-15 (доб. 5000).
E-mail: nmrc@nmrc.ru

Мохирева Людмила Викентьевна

Филиал № 4 ЮЗАО и ТиНАО ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
заведующая филиалом № 4.
111399, Москва, ул. Металлургов, д. 37.
Тел.: 8-499-120-92-83.
E-mail: cbt-uzao4@zdrav.mos.ru

ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.

Старшинова А. А.

ведущий научный сотрудник.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Яблонский П. К.

директор.
Тел.: 8 (812) 775-75-50 доб. 5556.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tatyana E. Tyulkova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Research Planning and Coordination.
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 5000.
Email: nmrc@nmrc.ru

Lyudmila V. Mokhireva

Branch no. 4 and Moscow Municipal Scientific Practical Center
for Tuberculosis Control, Moscow Health Department,
Head of Branch no. 4.
37, Metallurgov St.,
Moscow, 111399.
Phone: +7 (499) 120-92-83.
Email: cbt-uzao4@zdrav.mos.ru

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

Starshinova A.A.

Leading Researcher.
Email: starshinova_777@mail.ru

Yablonskiy P.K.

Director.
Phone: +7 (812) 775-75-50, ext. 5556.
Email: spbniif_all@mail.ru

Ахильгова Л. И.

ГБУ «Ингушская республиканская клиническая больница
им. А. О. Ахушкова»,
главный врач.
386101, Ингушетия, г. Назрань, ул. Муталиева, д. 11.
E-mail: lida-doc75@rambler.ru

Баронова О. Д.

ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой
клинический противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской помощи
в амбулаторных условиях.
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.
Тел.: (8652) 28-79-30.
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Громов А. В.

ГБУЗ «Камчатский краевой противотуберкулезный
диспансер»,
главный врач,
главный внештатный фтизиатр Камчатского края.
683024, Камчатский край, г. Петропавловск-Камчатский,
ул. Орджоникидзе, д. 9.
Тел.: 8 (4152) 23-34-18.
E-mail: gromov.andy@gmail.com

Отпущеникова О. Н.

ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный
диспансер»,
врач-фтизиатр.
410056, г. Саратов, ул. Вольская, д. 22.
Тел.: (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

Оганезова Г. С.

филиал № 5 ЮАО ГБУЗ «Московский городской
научно-практический центр борьбы с туберкулезом»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
заведующая филиалом № 5.
115142, Москва, ул. Речников, д. 25.
Тел.: 8 (499) 614-52-31.
E-mail: cbt-uao5@zdrav.mos.ru

Левченко М. В.

Филиал № 17 ВАО, СВАО ГКУЗ «Московский городской
научно-практический центр борьбы с туберкулезом»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
заведующий филиалом № 17.
Тел.: 8 (499) 164-37-55.
E-mail: cbt-vao17@zdrav.mos.ru

Панова И. А.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
заведующая отделением клинической фармакологии.
454020, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38.
E-mail: panovair@mail.ru

Akhilgova L.I.

Ingushetia Republican Clinical Hospital
Named After A.O. Akhushkov,
Head Physician.
11, Mutaliev St., Nazran, Ingushetia, 386101.
Email: lida-doc75@rambler.ru

Baronova O.D.

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
56, Dostoevskiy St.,
Stavropol, 355019.
Phone: +7 (8652) 28-79-30.
Email: baronova_stav@mail.ru

Gromov A.V.

Kamchatka Regional Clinical TB Dispensary,
Head Physician,
Chief TB Expert of Kamchatka Kray.
9, Ordzhonikidze St.,
Petropavlovsk-Kamchatskiy,
Kamchatskiy Kray, 683024.
Phone: +7 (4152) 23-34-18.
Email: gromov.andy@gmail.com

Otpuschenikova O.N.

Regional Clinical TB Dispensary,
Phthisiologist.
22, Volskaya St.,
Saratov, 410056.
Phone: +7 (8452) 26-16-90.
Email: dispans@san.ru

Oganezova G.S.

Branch no. 5 of Moscow Municipal
Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
Head of Branch no. 5.
25, Rechnikov St.,
Moscow, 115142.
Phone: +7 (499) 614-52-31.
Email: cbt-uao5@zdrav.mos.ru

Levchenko M. V.

Branch no. 17 and Moscow Municipal
Scientific Practical Center
for Tuberculosis Control,
Head of Branch no. 17.
Phone: +7 (499) 164-37-55.
Email: cbt-vao17@zdrav.mos.ru

Panova I. A.

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary,
Head of Clinical Pharmacology Department.
38, Vorovskogo St.,
Chelyabinsk, 454020.
Email: panovair@mail.ru

Трушина О. А.

ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая
противотуберкулезная больница»,
врач-фтизиатр.
150000, г. Ярославль, ул. Собинова, д. 43.
E-mail: olgatrushina@mail.ru

Ясинецкая Н. В.

ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный
противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: +7 (8793) 98-48-29.
E-mail: yasinetskayanv@pmptd-kmv.ru

Сахаритова Е. А.

ОГУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный
клинический диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (4812) 27-36-47.
E-mail: oguzspkd@mail.ru

Trushina O.A.

Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
Phthisiologist.
43, Sobinova St.,
Yaroslavl, 150000.
Email: olgatrushina@mail.ru

Yasinetskaya N.V.

Pyatigorsk Inter-Regional
Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Phone: +7 (8793) 98-48-29.
Email: yasinetskayanv@pmptd-kmv.ru

Sakharitova E. A.

Smolensk Regional Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Doctor
for Medical Activities.
Phone: +7 (4812) 27-36-47.
Email: oguzspkd@mail.ru

Поступила 27.03.2020

Submitted as of 27.03.2020

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



Реклама

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 956-79-37
факс: +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики
и медицинской техники»
тел.: +7 (831) 257-76-21
факс: +7 (831) 257-76-20



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru



Случай бронхоскопического обнаружения и удаления инородного тела верхнедолевого бронха справа, имитирующего рак легкого

Л. В. ТЕЛЕГИНА, С. С. ПИРОГОВ, Т. И.-А. ТАЗАБАЕВ, В. Э. ХОРОНЕНКО, А. С. ВОДОЛЕЕВ, Е. С. КАРПОВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Инородные тела дыхательных путей у взрослых встречаются редко. Клинические проявления сопровождаются в том числе и кровохарканьем, что направляет обследование на выявление туберкулеза и рака легкого. Представлен клинический случай, демонстрирующий возможности эндоскопической диагностики и лечения у пациента с рентгенонегативным инородным телом (сигаретным фильтром), длительно находившимся в просвете верхнедолевого бронха правого легкого, вызвавшим воспалительный процесс в заблокированной доле и имитировавшим эндоскопически центральный рак легкого.

Ключевые слова: бронхоскопия, инородное тело, дыхательные пути

Для цитирования: Телегина Л. В., Пирогов С. С., Тазабаев Т. И.-А., Хороненко В. Э., Водолеев А. С., Карпова Е. С. Случай бронхоскопического обнаружения и удаления инородного тела верхнедолевого бронха справа, имитирующего рак легкого // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 58-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-58-62>

A clinical case of bronchoscopic detection and removal of a foreign body from the upper lobar bronchus on the right mimicking lung cancer

L. V. TELEGINA, S. S. PIROGOV, T. I.-A. TAZABAEV, V. E. KHORONENKO, A. S. VODOLEEV, E. S. KARPOVA

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, the Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Foreign bodies in the respiratory tract are rare in adults. Clinical manifestations include hemoptysis among other signs which requires the examination to detect tuberculosis and lung cancer. The article describes a clinical case that demonstrates the possibilities of endoscopic diagnostics and treatment in the patient with an X-ray negative foreign body (a cigarette filter) that has been in the lumen of the upper lobar bronchus of the right lung for a long time which caused inflammation in the blocked lobe and mimicking endoscopically central lung cancer.

Key words: bronchoscopy, a foreign body, respiratory tract

For citations: Telegina L.V., Pirogov S.S., Tazabaev T.I.-A., Khoronenko V.E., Vodoleev A.S., Karpova E.S. A clinical case of bronchoscopic detection and removal of a foreign body from the upper lobar bronchus on the right mimicking lung cancer. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 58-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-58-62>

Для корреспонденции:

Телегина Лариса Валентиновна
E-mail: telarissa@mail.ru

Correspondence:

Larisa V. Telegina
Email: telarissa@mail.ru

Инородные тела трахеи и бронхов встречаются чаще у детей, что связано с недостаточно развитыми защитными рефлексам. Инородными телами могут быть любые мелкие предметы: косточки плодов, зерна, монеты, мелкие части игрушек, кнопки, булавки и т. д. [2, 13]. У взрослых инородные тела попадают в дыхательные пути чаще при алкогольном опьянении, но у ослабленных больных возможно попадание в дыхательные пути зубных протезов, кусочков пищи, рвотных масс и др. [10].

Инородное тело может либо внедриться в стенку трахеи, либо флотировать в ее просвете и при вдохе продвигаться глубже, чаще всего в правый главный бронх, так как последний шире левого главного бронха и является практически продолжением трахеи [12].

Клиническая картина при инородных телах зависит от уровня внедрения, степени обтурации дыхательных путей и характера инородного тела. Мелкие предметы при проникновении в бронхи вы-

зывают их обтурацию, которая может быть трех видов: сквозная, вентильная, полная [1]. При сквозном виде посторонний предмет частично заполняет просвет бронха и не вызывает выраженных дыхательных нарушений. При вентильной закупорке воздух может попадать в легкое при вдохе, однако при выдохе просвет бронха сужается, перекрывая движение воздуха, минуя инородное тело. В результате такого клапанного механизма может развиваться эмфизема участка легкого дистальнее инородного тела [11]. При полной закупорке бронха наступает ателектаз сегмента или доли легкого [5]. Острые, тонкие инородные тела могут вонзиться в стенку дыхательных путей (гортань, трахея, бронхи), вызывая кашель и выраженную боль при глотании. В дальнейшем в месте внедрения инородного тела может развиваться воспалительный процесс, в редких случаях – и инкапсуляция инородного тела [8].

Лечение. При наличии инородного тела в трахее и бронхах показано удаление его через естествен-

ные пути. При неосложненных случаях возможна экстракция инородных тел с помощью гибкой бронхоскопии, используя специальные инструменты в виде корзины и петель или захватывающие щипцы [9]. В технически сложных случаях производится ригидная трахеобронхоскопия под наркозом [1, 7].

На первом этапе для удаления давно аспирированного инородного тела могут быть использованы Nd:YAG-лазерная деструкция, электрокоагуляция, криотерапия, аргонплазменная коагуляция, чтобы вызвать деструкцию грануляций и фиброзной ткани, окружающих и фиксирующих инородное тело [14]. При глубоком залегании и длительном пребывании инородного тела, выраженном нарушении внешнего дыхания, а также в случае неудачных попыток удаления инородных тел при бронхоскопии проводят срочную трахеотомию [6], дальнейшие попытки эндоскопического удаления постороннего предмета – через трахеотомическое отверстие.

При наличии давно аспирированного инородного тела бронхоскопическая картина может имитировать картину опухолевого поражения бронхов. Такие признаки, как гиперемия, неровность поверхности слизистой и подслизистого слоя, утолщение фиброзно-хрящевого слоя, ригидность и некроз стенок бронхов, а также наличие в просвете бронха фибрина или гнойного секрета характерны и для опухолевого поражения [3, 4].

В ряде случаев визуально дифференцировать грануляционные и опухолевые ткани не представляется возможным и только опытный врач-эндоскопист может заподозрить наличие давно аспирированного, рентгенонегативного, замурованного грануляциями и выраженным перифокальным воспалительным процессом инородного тела.

Клиническое наблюдение

Пациент А. (68 лет, пенсионер, сельский житель) обратился 01.06.2018 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на приступообразный кашель при интенсивной физической нагрузке, временами сопровождающийся кровохарканьем.

Из анамнеза: считает себя больным с 2016 г., когда при физической нагрузке стали возникать приступы кашля, сопровождавшиеся появлением алой крови в мокроте. Приступы кашля самостоятельно купировались через несколько минут. Пациент обратился к врачу по месту жительства и был направлен на обследование с предварительным диагнозом «правосторонняя верхнедолевая бронхопневмония, кровохарканье».

При обследовании в областной больнице по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (от 02.04.2018 г.): в верхней доле правого легкого в зоне C_1 и C_3 определено снижение пневматизации легочной ткани с участками формирующихся фиброателектазов и участком уплот-

нения неоднородного характера в задних отделах доли, вокруг которых визуализируется зона выраженных воспалительных изменений. Заключение: выявленные изменения следует дифференцировать между хроническим воспалительным процессом с формированием участков фиброателектазов и пневмофиброза и опухолью легкого с параканкротическими изменениями (рис. 1).

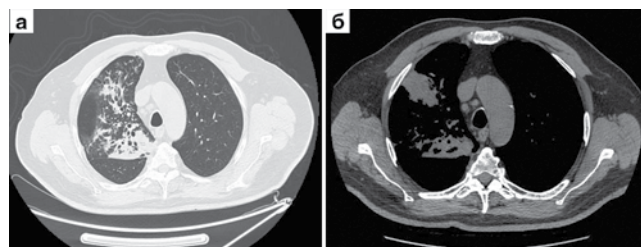


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки (от 02.04.2018 г.) – признаки бронхопневмонии верхней доли правого легкого: а – режим «легочного окна»; б – режим «мягкотканного окна»

Fig. 1. Chest MSCT (as of 02.04.2018) – signs of bronchopneumonia of the upper lobe of the right lung: а – pulmonary mode; б – soft tissue mode

Далее дообследование пациента проводилось по онкологической программе в связи с подозрением на центральный рак верхней доли правого легкого.

Трехкратно различными врачами в Республиканском медицинском центре была выполнена бронхоскопия. При эндоскопическом исследовании выявляли сужение устья верхнедолевого бронха справа за счет отека с гиперемией и утолщением слизистой стенки бронха с некротическими изменениями и разрастанием ткани по периметру. Из этих разрастаний трехкратно брали биопсию. По визуальной эндоскопической картине устанавливали диагноз рака легкого, но при гистологическом исследовании были получены данные лишь о неспецифическом воспалении.

В связи с невозможностью верификации диагноза пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена. Был обследован амбулаторно.

При видеобронхоскопии под местной анестезией 5%-ным раствором лидокаина 15,0 мл, выполненной 01.06.2018 г., установлено: гортань подвижна, не изменена, просветы трахеи и бронхов слева до 5-6 порядков проходимы, без особенностей. Справа: главный бронх проходим. Просветы бронхов средней и нижней долей свободны. В области устья верхнедолевого бронха определяется инородное тело – сигаретный фильтр, длиной до 0,7 см, желтоватого цвета, с гладкой наружной поверхностью, который по верхнему и нижнему краям оброс грануляциями, суживающими просвет верхнедолевого бронха (рис. 2 а, б). Было принято решение об эндоскопическом удалении инородного тела. При помощи биопсийных щипцов выполнено его извлечение, а затем удаление грануляций, в результате

чего проходимость верхнедолевого бронха была восстановлена (рис. 2 в, г, д, е). Сразу после удаления инородного тела из верхнедолевого бронха

отмечено поступление умеренного количества слизисто-гнойного секрета. Аспирация. Осложнений после удаления инородного тела не отмечено.

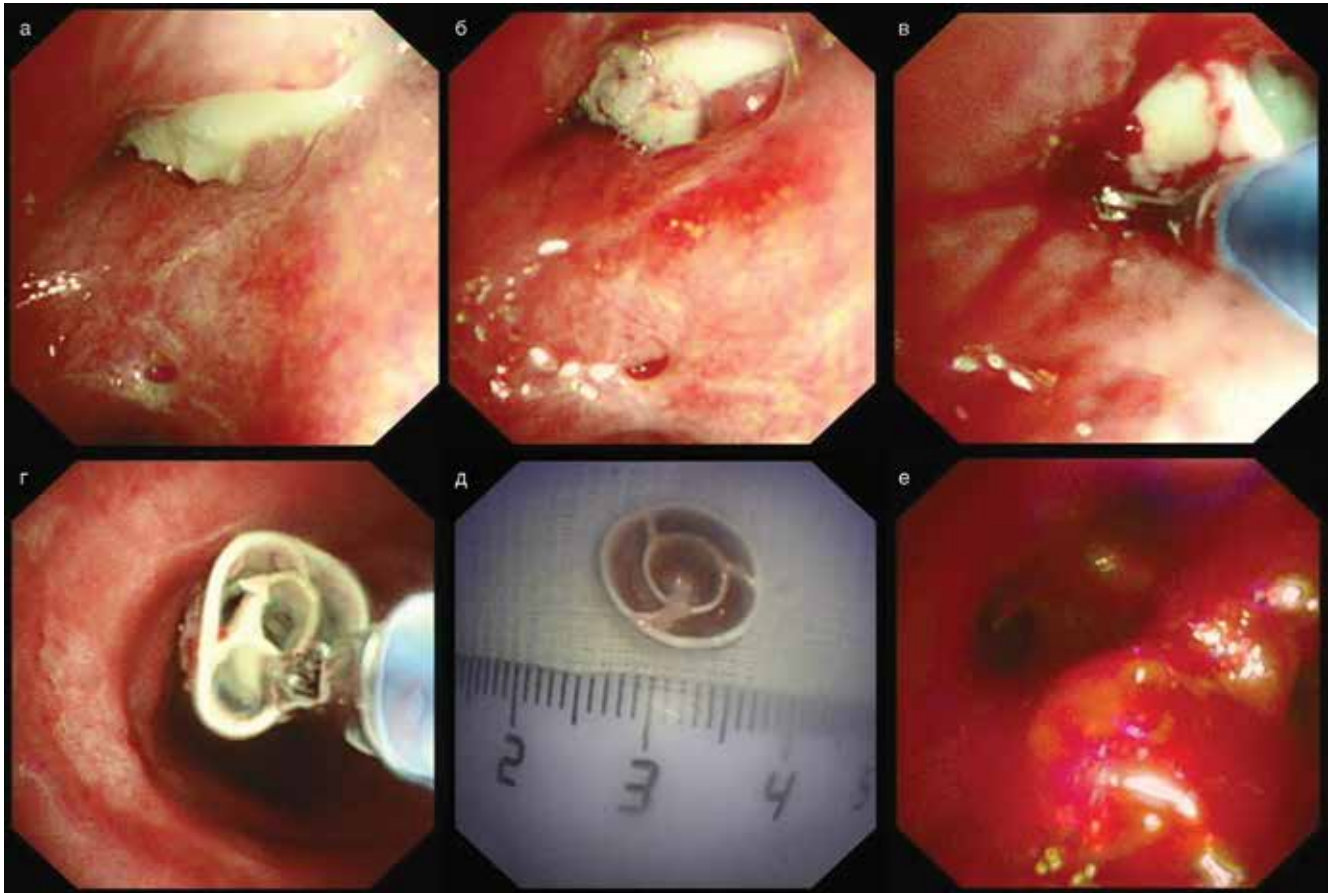


Рис. 2. Инородное тело правого верхнедолевого бронха: а – инородное тело правого верхнедолевого бронха; б – налет фибрина по краю инородного тела; в – захват биопсийными щипцами инородного тела; г – удаление инородного тела; д – измерение размеров инородного тела (11 мм); е – просвет верхнедолевого бронха после удаления инородного тела, видны сегментарные бронхи, слизистая отечна

Fig. 2. Foreign body of the right upper lobar bronchus: а – foreign body of the right upper lobar bronchus; б – fibrin plaque along the edge of a foreign body; в – capture of a foreign body by biopsy forceps; г – removal of a foreign body; д – measurement of the size of a foreign body (11 mm); е – the lumen of the upper lobe bronchus after removal of a foreign body, segmental bronchi are visible, the mucous membrane is edematous

Пациенту были даны рекомендации о необходимости динамического наблюдения.

При выполнении контрольной КТ через 10 мес. (12.04.2019 г.) отмечена выраженная положительная динамика ранее выявленных изменений. В верхней доле правого легкого в зоне С₁ и С₃ отмечено восстановление пневматизации легочной ткани с уменьшением числа фиброателектазов, сокращением в размерах участков уплотнения в задних отделах, уменьшение зоны и выраженности воспалительных изменений. Заключение: положительные изменения хронического воспалительного процесса, разрешение участков фиброателектазов, уменьшение зоны пневмофиброза. Сохранение участка пневмофиброза задних отделов сегмента С₃ правого легкого. Данных за наличие опухолевого процесса в верхней доле правого легкого не получено (рис. 3).

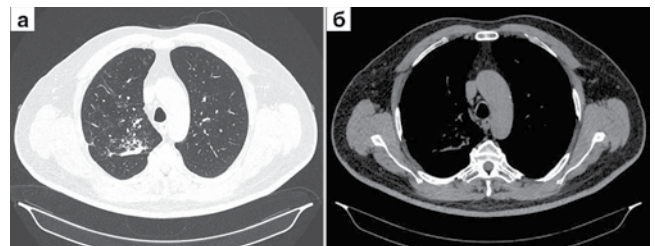


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки (от 12.04.2019 г.) – разрешение бронхопневмонии верхней доли правого легкого; а – режим «легочного окна»; б – режим «мягкотканного окна»

Fig. 3. Chest MSCT (as of 12.04.2019) – signs of bronchopneumonia of the upper lobe of the right lung: а – pulmonary mode; б – soft tissue mode

Поскольку данное инородное тело (сигаретный фильтр) не являлось рентгеноконтрастным, уста-

новить его наличие в трахеобронхиальном дереве рентгенологическими методами до бронхоскопии не представлялось возможным.

Данный клинический пример демонстрирует, что причиной локального воспалительного процесса

в легких, выявляемого при КТ-исследовании, могут быть и нерентгеноконтрастные инородные тела бронхов, вызывающие воспалительный процесс и имитирующие по бронхоскопической картине новообразование легкого.

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. Калмыков Е. Л., Файзиев З. Ш., Файзиев Х. З. Инородные тела трахеи и бронхов // *Новости хирургии*. – 2016 – Т. 24, № 3.
2. Козырева Н. О. К проблеме аспирации инородных тел в дыхательные пути у детей // *Медицинские науки и фундаментальные исследования*. – 2011. – № 9. – С. 411-415.
3. Соколов В. В., Телегина Л. В. Современные возможности эндобронхиальной хирургии и фотодинамической терапии при злокачественных опухолях трахеи и бронхов // *Рос. онкол. журнал*. – 2010. – № 3. – С. 46-49.
4. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Рак легкого. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 381-401.
5. Altuntaş B., Aydin Y., Eroğlu A. Complications of tracheobronchial foreign bodies // *Turk. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 46, № 3. – P. 795-800.
6. Blanco Ramos M., Botana-Rial M., García-Fontán E., Fernández-Villar A., Gallas Torreira M. Update in the extraction of airway foreign bodies in adults // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 11. – P. 3452-3456.
7. Chen X., Zhang C. Foreign body aspiration in children: Focus on the impact of delayed treatment // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2017. – № 96. – P. 111-115.
8. Gruber M., van Der Meer G., Ling B., Barber C., Mills N., Neeff M., Salkeld L., Mahadevan M. The bacterial species associated with aspirated foreign bodies in children // *Auris. Nasus. Larynx*. – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 598-602.
9. Kapoor R., Chandra T., Mendpara H., Gupta R., Garg S. Flexible bronchoscopy removal of foreign bodies from airway of children: single center experience over 12 years // *Indian Pediatr.* – 2019. – Vol. 56, № 7. – P. 560-562.
10. Rodríguez H., Cuestas G., Botto H., Nieto M., Cocciaglia A., Passali D., Gregori D. Complications in children from foreign bodies in the airway // *Acta Otorrinolaringol. Esp.* – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 93-101.
11. Saki N., Nikakhlagh S., Heshmati S. M. 25-Year review of the abundance and diversity of radiopaque airway foreign bodies in children // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 67, № 3. – P. 261-266.
12. Suzen A., Karakus S. C., Erturk N. The role of flexible bronchoscopy accomplished through a laryngeal mask airway in the treatment of tracheobronchial foreign bodies in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2019. – № 117. – P. 194-197.
13. Xu Y., Ren H. B., Jiang L., Wang S. F., Feng R. L., Li Q. Analysis of related factors for the retention time of tracheobronchial foreign bodies in pediatrics // *J. Surg. Res.* – 2019. – № 233. – P. 262-267.
14. Zhang L., Yin Y., Zhang J., Zhang H. Removal of foreign bodies in children's airways using flexible bronchoscopic CO₂ cryotherapy // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, № 9. – P. 943-949.

REFERENCES

1. Kalmykov E.L., Fayziev Z.Sh., Fayziev Kh.Z. Foreign bodies in trachea and bronchi. *Novosti Khirurgii*. 2016, vol. 24, no. 3. (In Russ.)
2. Kozyreva N.O. On the issue of foreign bodies aspiration in the respiratory tract in children. *Meditsinskie Nauki i Fundamentalnye Issledovaniya*, 2011, no. 9, pp. 411-415. (In Russ.)
3. Sokolov V.V., Telegina L.V. Current opportunities of endobronchial surgery and photodynamic therapy of malignant tumors of the trachea and bronchi. *Ros.Onkol.Journal*, 2010, no. 3, pp. 46-49. (In Russ.)
4. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. *Rak legkogo*. [Lung cancer]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, pp. 381-401.
5. Altuntaş B., Aydin Y., Eroğlu A. Complications of tracheobronchial foreign bodies. *Turk.J.Med.Sci.*, 2016, vol. 46, no. 3, pp. 795-800.
6. Blanco Ramos M., Botana-Rial M., García-Fontán E., Fernández-Villar A., Gallas Torreira M. Update in the extraction of airway foreign bodies in adults. *J.Thorac.Dis.*, 2016, vol. 8, no. 11, pp. 3452-3456.
7. Chen X., Zhang C. Foreign body aspiration in children: Focus on the impact of delayed treatment. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.*, 2017, no. 96, pp. 111-115.
8. Gruber M., van Der Meer G., Ling B., Barber C., Mills N., Neeff M., Salkeld L., Mahadevan M. The bacterial species associated with aspirated foreign bodies in children. *Auris. Nasus. Larynx*, 2018, vol. 45, no. 3, pp. 598-602.
9. Kapoor R., Chandra T., Mendpara H., Gupta R., Garg S. Flexible bronchoscopy removal of foreign bodies from airway of children: single center experience over 12 years. *Indian Pediatr.*, 2019, vol. 56, no. 7, pp. 560-562.
10. Rodríguez H., Cuestas G., Botto H., Nieto M., Cocciaglia A., Passali D., Gregori D. Complications in children from foreign bodies in the airway. *Acta Otorrinolaringol.Esp.*, 2016, vol. 67, no. 2, pp. 93-101.
11. Saki N., Nikakhlagh S., Heshmati S.M. 25-Year review of the abundance and diversity of radiopaque airway foreign bodies in children. *Indian J.Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2015, vol. 67, no. 3, pp. 261-266.
12. Suzen A., Karakus S.C., Erturk N. The role of flexible bronchoscopy accomplished through a laryngeal mask airway in the treatment of tracheobronchial foreign bodies in children. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.*, 2019, no. 117, pp. 194-197.
13. Xu Y., Ren H.B., Jiang L., Wang S.F., Feng R.L., Li Q. Analysis of related factors for the retention time of tracheobronchial foreign bodies in pediatrics. *J.Surg. Res.*, 2019, no. 233, pp. 262-267.
14. Zhang L., Yin Y., Zhang J., Zhang H. Removal of foreign bodies in children's airways using flexible bronchoscopic CO₂ cryotherapy. *Pediatr.Pulmonol.*, 2016, vol. 51, no. 9, pp. 943-949.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии» МЗ РФ,
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
Тел.: +7 (495) 945-87-09, +7 (495) 945-25-23.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute,
the Branch of National Medical
Research Radiological Center,
3, 2nd Botkinsky Rd.,
Moscow, 125284.
Phone: +7 (495) 945-87-09, +7 (495) 945-25-23.

Телегина Лариса Валентиновна

доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела эндоскопии.
E-mail: telarissa@mail.ru

Пирогов Сергей Сергеевич

доктор медицинских наук,
заведующий отделом эндоскопии.
E-mail: pirogov@mail.ru

Тазабаев Тамерлан Иман-Алиевич

врач – анестезиолог-реаниматолог
отделения эндоскопии.
E-mail: timadoc@yandex.ru

Хороненко Виктория Эдуардовна

доктор медицинских наук,
руководитель отделения эндоскопии.
E-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

Водолеев Александр Сергеевич

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением эндоскопии.
E-mail: asvodoleev@list.ru

Карпова Елена Станиславовна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела эндоскопии.
E-mail: mnioikarpovaes@mail.ru

Larisa V. Telegina

Doctor of Medical Sciences,
Senior Researcher of Endoscopy Department.
Email: telarissa@mail.ru

Sergey S. Pirogov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department.
Email: pirogov@mail.ru

Tamerlan I.-A. Tazabaev

Anesthesiologist and Emergency Physician of Endoscopy
Department.
Email: timadoc@yandex.ru

Viktoria E. Khoronenko

Doctor of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department.
Email: khoronenko_mnioi@mail.ru

Aleksandr S. Vodoleev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department.
Email: asvodoleev@list.ru

Elena S. Karpova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Endoscopy Department.
Email: mnioikarpovaes@mail.ru

Поступила 21.01.2020

Submitted as of 21.01.2020



Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции

Д. А. КУДЛАЙ^{1,2}

¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре использовано 94 источника литературы. Описаны эксперименты, проведенные на макаках *Cynomolgus*, по латентной туберкулезной инфекции. Отмечено, что в последние годы для идентификации грудных лимфатических узлов (ЛУ), инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), стали применять ПЭТ-КТ. Показано, что с помощью ФДГ-ПЭТ-КТ можно судить о наличии жизнеспособных МБТ в торакальных ЛУ при латентной туберкулезной инфекции, что подтверждается культуральным определением живых МБТ в гранулемах этих ЛУ. Использование превентивной терапии способствует существенному сокращению видимой патологии при ПЭТ-КТ. В обзоре анализируются публикации, где в эксперименте показан спектр иммунного ответа на специфичные для МБТ белки ESAT-6 и CFP10 при туберкулезной инфекции, в частности связь между цитокиновым ответом и бактериальной нагрузкой.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, иммунологические тесты, биомаркеры

Для цитирования: Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>

Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection

D. A. KUDLAY^{1,2}

¹Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the review of 94 publications. It describes experiments on latent tuberculosis infection on *Cynomolgus* macaques. It has been noted that in recent years, PET-CT has been used to identify thoracic lymph nodes (LN) infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). It has been demonstrated that FDG-PET-CT allows concluding about the presence of viable MTB in thoracic LNs in case of latent tuberculosis infection which is confirmed by detection of live MTB in granulomas of these LNs by culture. The preventive therapy contributes to a significant reduction of pathology visible on PET-CT. The review analyzes publications that experimentally show the spectrum of the immune response to MTB-specific proteins ESAT-6 and CFP10 in case of tuberculosis infection, in particular, the relationship between the cytokine response and bacterial load.

Key words: latent tuberculosis infection, immunological tests, biomarkers

For citations: Kuday D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>

Для корреспонденции:

Кудлай Дмитрий Анатольевич
E-mail: D624254@gmail.com

Correspondence:

Dmitry A. Kudlay
Email: D624254@gmail.com

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. в мире было зарегистрировано 10,4 млн новых случаев туберкулеза и 1,6 млн смертей от него [89]. В 1999 г. латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) была установлена у одной трети населения мира, эти данные недавно были обновлены до одной четверти. Но это все еще базируется на противоречивых оценках, основанных на результатах новой туберкулиновой кожной пробы (ТКП). В последние годы стали широко применяться лабораторные тесты, основанные на анализе продукции интерферона-гамма (Interferon-gamma release assays-IGRA) с более высокой специфичностью, чем ТКП, но они никогда не использовались для оценки глобальной распространенности ЛТИ. Согласно опубликованному Cohen A. et al. (2019) систематическому обзору и метаанализу оценок распро-

странения ЛТИ, основанных на результатах IGRA и ТКП (с размером папулы ≥ 10 мм), глобальная распространенность ЛТИ составила 24,8% (95%-ный ДИ 19,7-30,0%) и 21,2% (95%-ный ДИ 17,9-24,4%) соответственно [27].

Хотя наиболее распространенной локализацией туберкулеза являются легкие, лимфатические узлы (ЛУ) часто поражаются микобактериями туберкулеза (МБТ) [20, 63, 66, 68], это встречается при активном туберкулезе и ЛТИ [30, 36, 40]. При этом частота поражения ЛУ, бактериальная нагрузка в ЛУ и взаимосвязь между инфекцией в ЛУ и исходом заболевания остаются неопределенными [18, 65].

В качестве моделей туберкулеза человека используются макаки Rhesus и макаки *Cynomolgus* – они представляют спектр патологии и исхода заболевания, наблюдаемого при туберкулезной инфек-

ции человека [21, 22, 53, 77]. У макак *Synomolgus* развивается полный спектр исходов инфекции, наблюдаемых у людей, от ЛТИ до тяжелого активного туберкулеза [56].

У макак часто инфицируются внутригрудные ЛУ [22, 51-53]. В исследованиях, где иммуносупрессия у макак индуцировалась антителами против CD4, реактивация туберкулезной инфекции была связана с большим истощением CD4 Т-клеток в этих ЛУ [51, 54]. Это позволяет предположить, что иммунные ответы в данных органах важны для общей иммунной защиты.

У вакцинированных BCG макак *Synomolgus* защита от реактивации была связана с ограниченным вовлечением ЛУ [50].

Мало известно о том, как МБТ-инфекция влияет на структуру и функцию ЛУ. ЛУ – это высокоструктурированные органы, где Т-клетки и В-клетки взаимодействуют с дендритными клетками (ДК) в разных анатомических областях и эта деликатно сбалансированная организация способствует развитию адаптивного иммунитета [17, 26, 43, 45]. Другие элементы в ЛУ, которые необходимы для правильного функционирования и уничтожения туберкулезной инфекции – это субкапсулярные макрофаги и фибробластические ретикулярные клетки [16, 41], системы каналов, которые обеспечивают поток жидкости и проникновение антигена в ЛУ, капилляры и лимфатические сосуды [42, 71, 78]. Также установлено, что лимфатические эндотелиальные клетки ограничивают репликацию МБТ в зависимости от их статуса активации, эти клетки могут представлять собой недооцененную нишу для МБТ [19, 46]. Исследования ЛУ при туберкулезе часто фокусируются на формировании адаптивного иммунитета [17, 62, 70, 72, 92]. В последние годы стали применять позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) для идентификации внутригрудных ЛУ, инфицированных МБТ. ПЭТ-зонд представляет собой 18F-фтордезоксиглюкозу (ФДГ) – радиоактивно меченный аналог глюкозы, который поглощается метаболически активными клетками [28, 29, 47, 50, 56, 58]. В исследовании Ganchua S. et al. [39] ЛУ, которые были ФДГ-активными и обнаруживались с помощью ПЭТ-КТ, следовали одному из трех курсов поглощения ФДГ в течение инфекции: увеличения, поддержания на одном уровне или уменьшения. У многих макак один или несколько внутригрудных ЛУ имели измеримое поглощение ФДГ через 2 нед. после заражения. Чтобы изучить взаимосвязь между ФДГ-положительными ЛУ и наличием в них жизнеспособных МБТ, провели ПЭТ-КТ-сканирование животных за 1-2 дня до некропсии, а после этого – изучение культивированных гомогенатов ЛУ для измерения микобактериальной нагрузки в них. Обнаружили, что 90,65% (194 из 214) ЛУ, видимых при ПЭТ-КТ-сканировании, содержали пригодные для культивирования МБТ, тогда как 83,33%

(200 из 240) невидимых ЛУ были стерильными [39]. По сравнению с гранулемами в легких [49], гранулемы в ЛУ обладали меньшей бактерицидной способностью в отношении МБТ. Гранулемы в МБТ-инфицированных ЛУ разрушают структуру ЛУ, и большее разрушение связано с более высокой нагрузкой МБТ. Эти данные подтверждают, что ЛУ являются нишей для персистирующей инфекции и, вероятно, играют более важную роль в патогенезе туберкулеза, чем предполагалось ранее. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие МБТ во внутригрудных ЛУ является динамичным процессом и ПЭТ-КТ-детектированное поглощение ФДГ связано с бактериальной инфекцией в ЛУ [39].

Описано, что у макак *Synomolgus* число колониеобразующих единиц (КОЕ) при посеве материала достигает пика через 4-6 нед. (медиана = 72 001) после заражения, которое затем значительно уменьшается: на 11-14-й нед. медиана равна 1 226, а на 16-29-й нед. – 1 021. У макак *Synomolgus* с хорошо контролируемой латентной инфекцией [53] при вскрытии через 34-54 нед. после заражения установлен самый низкий средний уровень КОЕ (1 КОЕ на ЛУ) [39].

Чтобы определить, были ли различия в общей бактериальной нагрузке (живые и мертвые МБТ) в этих ЛУ, использован метод амплификации sigF на основе qPCR, микобактериального гена с одной копией, для оценки микобактериальных хромосом в ЛУ (выражается в хромосомных эквивалентах [SEQ]) [49]. Впервые было показано, что хромосомная ДНК (SEQ) сохраняется в легких мышей после уничтожения МБТ при лечении изониазидом [61]. Чтобы оценить способность ЛУ убивать МБТ, авторы сравнили соотношение живых МБТ (КОЕ+) и общих (живые + мертвые) МБТ (SEQ) на один ЛУ, как описано при изучении гранул легких макак [49]. Так, лечение изониазидом уменьшило соотношение КОЕ+/SEQ (т. е. увеличило уничтожение МБТ) в ЛУ. Таким образом, эта техника может оценить уничтожение МБТ в ЛУ в условиях различного медикаментозного лечения.

В ЛУ макак *Synomolgus* с хорошо контролируемой инфекцией через 34-54 нед. после заражения отмечен самый высокий уровень гибели бактерий (увеличение в 277 раз по сравнению со сроком 4-6 нед. после заражения). В целом эти данные указывают на то, что, хотя иммунные ответы в ЛУ могут уничтожать МБТ, жизнеспособные особи могут оставаться в ЛУ в течение длительных периодов времени; это позволяет предположить, что ЛУ представляют собой места длительной бактериальной персистенции [39].

Поражение периферических ЛУ, таких как подмышечные и паховые, может дать представление о внелегочной диссеминации и иммунитете. Для количественной оценки динамики МБТ в этих органах исследовали периферические ЛУ на наличие живых МБТ и хромосомных ДНК МБТ ото всех

макак и сравнили результаты с внутригрудными ЛУ. Обнаружено, что только в 8,2% (14 из 171) исследованных периферических ЛУ обнаружили ДНК МБТ и только в 3,5% (6 из 171) – жизнеспособные МБТ, и они были на довольно низких уровнях; это неудивительно, поскольку МБТ-инфекция обычно ограничивается грудной клеткой [39].

Эти результаты предполагают, что МБТ-инфекция периферических ЛУ может иметь место, но нечасто, и когда это происходит, рост МБТ снижается и в этих ЛУ с большей вероятностью наблюдается уничтожение МБТ, чем в торакальных ЛУ. Однако перенос ДНК неживых МБТ в периферические ЛУ также может иметь место, и этот вариант должен учитываться [39].

В одном ЛУ может наблюдаться множество независимых гранул. Функция ЛУ тесно связана с его анатомической структурой и организацией, и гранулемы, нарушая архитектуру ЛУ, ухудшают функцию ЛУ (то есть лимфатическую фильтрацию и транспортировку иммунных клеток наружу и внутрь). Ряд исследователей выполняли иммуногистохимическое исследование торакальных ЛУ макак *Супомолгус* с наличием или отсутствием гранул. Выбраны лимфоцитарные маркеры CD3 (Т-клетки) и CD20 (В-клетки). Маркеры миелоидных клеток в ЛУ являются сложными, потому что ДК и эпителиоидные макрофаги экспрессируют как CD11c, так и DC-SIGN, но могут различаться по размерам и морфологии, в то время как макрофаги также экспрессируют CD68 и могут экспрессировать CD163. Неинфицированные МБТ торакальные ЛУ имеют типичную архитектуру, где CD3⁺ Т-клетки и CD11c⁺ ДК широко распространены в паракортикальных областях, зародышевые центры, богатые CD20⁺ В-клетками, – на периферии, а макрофаги CD68⁺ и CD163⁺ присутствуют в подкапсулярном пространстве и медуллярной области [39]. В пораженных ЛУ обнаружены некротические гранулемы с плохо очерченными краями и большим количеством макрофагов CD11c⁺ CD68⁺, и эти гранулемы сместили зоны, богатые Т-клетками и ДК, в паракортикальную зону ЛУ, разрушили зародышевые центры, богатые В-клетками, были уничтожены нормальные сосудистые элементы в их окрестностях. Интересно, что гранулемы ЛУ лишены некоторых особенностей, которые присутствуют в гранулемах легких. Хотя эти гранулемы присутствуют в органах, богатых В- и Т-клетками, у них, по-видимому, отсутствуют прилегающие к гранулеме третичные лимфоидные структуры, богатые В-клетками [67, 79].

Предположили, что ЛУ с обширным некрозом были бы отличным местом для роста МБТ, поэтому использовали окрашивание аурамин-родамином, чтобы определить локализацию МБТ. Обнаружено, что МБТ были в большом количестве в гранулематозных областях, но отсутствовали в областях, свободных от гранул, то есть именно гранулемы

в ЛУ являются очагами бактериальной персистенции и репликации. Популяции макрофагов и некротические области способствуют сохранению и репликации МБТ. Бактериальная нагрузка связана со сниженной способностью индуцировать выработку цитокинов в ЛУ, содержащих гранулемы [39].

Цитокин-продуцирующие клетки играют важную роль в борьбе с МБТ-инфекцией [64]. Исследование экспрессии Т-клетками, В-клетками и макрофагами провоспалительных цитокинов Th1 (IFN- γ , IL-2, TNF), Th17 (IL-17) и противовоспалительных цитокинов IL-10 после стимуляции антигенами МБТ ESAT-6 и CFP-10 показало, что неинфицированные ЛУ (гранулема и МБТ не установлены) не имели профиль цитокинов, аналогичный ЛУ с гранулемой, которая элиминировала МБТ. Однако неинфицированные ЛУ имели значительно более высокую долю CD3 Т-клеток ($p = 0,0009$), чем ЛУ с гранулемами. Сравнение цитокиновых ответов между торакальными ЛУ с гранулемой, в которой были живые МБТ (КОЕ+) и неживые МБТ (КОЕ-), не выявило различий. Тем не менее в ЛУ с гранулемами при КОЕ- по сравнению с КОЕ+ было более высокое содержание клеток CD11b⁺, продуцирующих IL-10, тогда как CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих ФНО, было значительно меньше. За исключением ответа ФНО, не было значительных различий в цитокин-продуцирующих Т-, В- и CD11b⁺-клетках в ответ на антигены МБТ ESAT-6 и CFP-10 в ЛУ (КОЕ+ и КОЕ-) [39].

Существует ли связь между цитокиновым ответом и бактериальной нагрузкой? Исследователями обнаружены значительная отрицательная корреляция между бактериальной нагрузкой и клетками CD11b⁺, продуцирующими IL-10, и положительная корреляция с бактериальной нагрузкой и CD4 Т-клетками, продуцирующими ФНО. Эти данные предполагают, что ответ IL-10 от макрофагов связан с бактериальным клиренсом, в то время как ответ ФНО CD4⁺-клеток может быть связан с активацией репликации МБТ [39].

Ganchua S. et al. (2018) установили, что краткосрочное медикаментозное лечение более эффективно при гранулемах в легких, чем в грудных ЛУ [39]. Это согласуется с другими опубликованными результатами наблюдений, в которых краткий курс лечения изониазидом и рифампицином в течение 2 мес. был более эффективным по снижению бактериальной нагрузки в гранулемах легких, чем в гранулемах торакальных ЛУ [48].

Исследование материала аутопсии умерших людей подтверждает идею о том, что ЛУ служат долгосрочным резервуаром МБТ, которые обнаружены в 9,4-27,0% в ЛУ лиц, не имевших при жизни признаков туберкулезного заболевания легких или иной локализации [34, 55, 86].

В исследовании 113 пациентов с рецидивом туберкулеза в течение 30 мес. после завершения лечения туберкулезный лимфаденит фигурировал как

фактор риска рецидива. Из 12 пациентов с туберкулезом легких и ЛУ у 9 (75%) рецидив был только в ЛУ, в то время как у остальных 3 пациентов рецидив был как в легких, так и в ЛУ, но только у 1 пациента была определена бактериальная культура, поэтому лимфаденопатия могла быть и следствием нарушения регуляции иммунной системы [24].

Результаты экспериментальных исследований на макаках *Suonomolpus* приблизили ученых к пониманию развития туберкулезной инфекции и, главное, что практически невозможно сделать у людей, ЛТИ, оценить иммунный ответ на специфичные антигены МБТ и эффективность превентивной химиотерапии у лиц с ЛТИ, механизмы, обуславливающие ее неэффективность, в частности, при распространенных гранулемах в торакальных ЛУ. Это позволяет найти пути для лечения доклинической формы туберкулезной инфекции.

Большое значение эти экспериментальные исследования имеют для оценки риска реактивации ЛТИ у больных ВИЧ-инфекцией. У них аномальное поглощение фтордезоксиглюкозы (ФДГ), видимое на ПЭТ-КТ в ЛУ средостения, ассоциировалось с наличием субклинического туберкулеза и высокой вероятностью развития клинической формы заболевания в течение ближайших 6 мес. [36]. Показано, что лица с доклинической патологией значительно чаще имели аномальное поглощение ФДГ в ЛУ средостения (80% против 32%, $p = 0,022$), а не в шейных или подмышечных ($p = 0,68$ и $p = 1,0$ соответственно). Кроме того, у 27 лиц при повторной ФДГ-ПЭТ-КТ через 6 мес. после превентивной терапии (ПТ) изониазидом или стандартного лечения туберкулеза отмечалось уменьшение исходных изменений в паренхиме легких или ЛУ средостения [94].

Esmail H. et al. [36] предоставили доказательства биологической гетерогенности состояния, которое в настоящее время диагностируется и лечится как ЛТИ. Используя ФДГ-ПЭТ-КТ в качестве инструмента исследования, авторы определили подгруппу ВИЧ-позитивных лиц, имевших признаки субклинического туберкулеза и высокий риск прогрессирования заболевания. Они не смогли полностью выяснить естественную историю субклинического туберкулеза, поскольку все участники получали превентивную или полноценную противотуберкулезную терапию в течение 6 мес. Это исследование имеет значение для оптимального ведения ВИЧ-позитивных лиц с признаками иммунной сенсibilизации МБТ, а также может способствовать разработке практических биомаркеров, прогнозирующих прогрессирование заболевания [36].

Хотя ФДГ-ПЭТ-КТ является неспецифическим инструментом визуализации, весьма вероятно, что обнаруженные нарушения связаны с субклиническим туберкулезом, а не с иной патологией. Все участники, классифицированные как имеющие субклинический туберкулез, при повторном исследовании

после специфической терапии показали положительную динамику исходных отклонений. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и субклиническим туберкулезом значительно лучше накапливали ФДГ в ЛУ средостения, чем пациенты с ВИЧ-инфекцией из контакта с больным туберкулезом [40]. Эти результаты и патоморфологические данные подтверждают, что туберкулезная инфильтрация с бронхогенным распространением является одним из самых ранних проявлений туберкулеза легких [44]. При прогрессировании заболевания может возникнуть периодическое выделение МБТ с мокротой, и увеличение размера поражения может сделать ее видимой при рентгенологическом исследовании. Данная модель Dowdy D. et al., полученная в ходе исследований распространенности в популяции недиагностированного культурально-положительно-го туберкулеза, позволяет предположить, что МБТ могут появиться в мокроте в срок до 13,5 мес. до появления клинической картины [33]. По мере развития патологии высвобождение провоспалительных цитокинов, вероятно, соответствует развитию симптомов [84].

Активные очаги туберкулеза содержат активированные макрофаги и лимфоциты, которые имеют высокий уровень утилизации глюкозы. Поглощение ФДГ обнаружено в активированных макрофагах и лимфоцитах, которые имеются при туберкулезе и других гранулематозных воспалительных процессах, а также в опухолевых клетках. Отсутствие специфичности является ограничением для ФДГ-ПЭТ-КТ, поэтому при интерпретации необходимо принимать во внимание клиническую информацию о пациенте, стране и регионе. Если туберкулез не является эндемичным, то вероятность злокачественной опухоли при положительных показателях ФДГ-ПЭТ-КТ высока (90%, если пациент старше 60 лет); аналогичным образом вероятность ассоциации злокачественных новообразований с отрицательными результатами является низкой (< 5%) [91]. Ghesani N. et al. [40] сообщили о 5 случаях (все без клинических симптомов при нормальной рентгенограмме грудной клетки и положительном результате пробы с QuantiFERON), из которых 4 имели положительные результаты ФДГ-ПЭТ-КТ по ЛУ средостения. Ни у одного из них не было поглощения ФДГ в легких, ни один не имел рентгенологического увеличения ЛУ. У пациента, у которого не было поглощения ФДГ, выявили кальцифицированную легочную гранулему и кальцифицированные ЛУ голени при компьютерной томографии. Отмечено поглощение ФДГ в ЛУ средостения и подвздошной области, которые регрессировали во время профилактической терапии изониазидом [40].

Кроме использования ФДГ-ПЭТ-КТ для оценки прогноза реактивации туберкулеза или перехода доклинической стадии в клинически манифестную, этот метод может быть крайне важным

для идентификации пациентов, которые плохо отвечают на лечение туберкулеза [85, 87]. ФДГ-ПЭТ-КТ может оценить раннюю реакцию на лечение туберкулеза, когда рентгенологическая картина еще остается неизменной, а позже будет зафиксирован значительный эффект [28, 73, 93]. Chen R.Y. et al. [25] сообщили, что выбранные маркеры визуализации могут быть более чувствительными, чем обычная микробиология мокроты при оценке успешности терапии. ФДГ-ПЭТ-КТ оказалась лучшим методом раннего прогнозирования результатов лечения. Через 2 мес. химиотерапии продемонстрирована 96%-ная чувствительность прогнозирования успеха лечения и 79%-ная специфичность для прогнозирования неудачи. Подобные результаты достигнуты и при КТ, но не ранее чем через 6 мес. лечения [25]. Martinez V. et al. [57] сообщили, что ФДГ-ПЭТ-КТ была использована для терапевтического мониторинга у 21 ВИЧ-негативного больного туберкулезом.

При туберкулезном поражении ЛУ Sathekge M. et al. сообщили о двух исследованиях, где ФДГ-ПЭТ-КТ позволила разделить пациентов на отвечающих и не отвечающих на лечение туберкулеза [74, 76]. В первом исследовании [76] было 24 ВИЧ-позитивных пациента с недавно диагностированным туберкулезом, которые строго придерживались режима лечения. Установлено, что количество пораженных ЛУ было значительно больше у лиц, не отвечающих на лечение. Неудача лечения может считаться суррогатным маркером для туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Во втором [74] – описаны 20 ВИЧ-позитивных пациентов, у которых ФДГ-ПЭТ-КТ, выполненная через 4 мес. после начала лечения туберкулеза, показала, что поглощение ФДГ было значительно выше у лиц, не отвечающих на лечение [13]. Обнаружено, что ФДГ-поглощение пораженными туберкулезом ЛУ у ВИЧ-позитивных пациентов может быть значительно выше, чем у ВИЧ-негативных [75]. Таким образом, при туберкулезе может быть применено другое пороговое значение для ВИЧ-негативных пациентов, чтобы выявить не отвечающих на лечение.

Отмечено, что пациенты с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции могут начать прием противотуберкулезной терапии, а затем антиретровирусной. Это может при визуализации привести к увеличению воспаления в существующих очагах туберкулеза из-за восстановления иммунитета и быть неправильно истолковано – как плохая реакция на лечение туберкулеза [14, 38].

Таким образом, ФДГ-ПЭТ-КТ не только является полезным клиническим инструментом, она также способствует пониманию патофизиологии и естественного течения инфекции МБТ. Она имеет ценность в постановке диагноза туберкулеза и его локализации, выявления пациентов с реактивацией туберкулеза и субклиническим процессом, а

также в оценке раннего ответа на лечение. Однако ФДГ-ПЭТ-КТ является дорогостоящим инструментом и предполагает облучение, поэтому не должна быть рекомендована всем больным туберкулезом. Требуются более дешевые, безопасные и простые в использовании маркеры.

Результаты приведенных экспериментальных исследований в плане разработки новых биомаркеров туберкулезной инфекции

Большую роль сыграли исследования иммунологических тестов со специфичными для МБТ белками ESAT6-CFP10, в частности кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в виде препарата диаскин-тест.

Проводя параллели с вышеприведенными экспериментальными исследованиями, стала понятна реакция на эту пробу в ряде случаев. Так, учеными отмечены длительно существующие положительные реакции на кожные пробы с АТР у детей после длительной химиотерапии туберкулеза внутригрудных ЛУ. Эти реакции порой не уменьшаются, а увеличиваются [7, 10, 82], что можно объяснить наличием в этих ЛУ живых МБТ, доступность противотуберкулезных препаратов к которым затруднена из-за нарушения сосудистой сети и разрушения гранулемами структуры ЛУ, что препятствует включению полноценного иммунного ответа на существующую туберкулезную инфекцию. Возможно, это объясняется тем, что торакальные ЛУ с более высокой бактериальной нагрузкой обладают более низкой способностью продуцировать определенные цитокины по сравнению с теми ЛУ, которые элиминировали микобактерии, поэтому по мере снижения бактериальной нагрузки увеличивается иммунный ответ на кожные пробы. Предполагается, что кожные пробы с АТР обладают лучшей способностью оценивать иммунный ответ на эти антигены, поскольку в формировании реакции гиперчувствительности замедленного типа участвует каскад цитокиновых реакций, в отличие от тестов IGRA, которые оценивают только ответ в виде продукции интерферона-гамма (IF- γ).

Еще одним подтверждением данной гипотезы является то, что дети с посттуберкулезными изменениями в виде кальцинатов внутригрудных ЛУ, которые были выявлены при ежегодном массовом обследовании с помощью кожного теста с АТР, в 98% случаев имели положительные реакции на этот тест [11, 83]. Эти дети с хорошим иммунным ответом, вакцинированные BCG, и у них произошло самоизлечение туберкулеза внутригрудных ЛУ, который не проявлялся клинически и был выявлен только благодаря положительной реакции на пробу с АТР, после которой им проведена КТ. Это пример доклинического туберкулеза, который претерпел обратное развитие самостоятельно, без химиотерапии.

Исследователями обнаружены изолированные изменения периферических ЛУ у детей, под-

твержденные наличием гранулем и ДНК МБТ, но с отрицательными результатами культурального исследования биологических материалов и отрицательными реакциями на АТР [11, 80, 81], что описано выше в эксперименте на животных как способность периферических ЛУ элиминировать МБТ в кратчайшие сроки.

Описано снижение заболеваемости туберкулезом в группах риска у детей, после того как было принято решение проводить превентивную химиотерапию не всем лицам с положительной реакцией на пробу Манту, а только тем из них, кто имел еще и положительную реакцию на АТР [8, 9]. Это объясняется тем, что противотуберкулезные препараты действуют только на размножающиеся МБТ [23, 60, 90], а положительный тест с АТР указывает именно на такое состояние МБТ. Отличие пробы Манту от теста с АТР в том, что первая дает положительные реакции преимущественно за счет поствакцинальной аллергии при массовых обследованиях детей в условиях обязательной вакцинации ВСГ всех новорожденных и лиц в возрасте 7 лет (при отрицательной реакции на пробу Манту) [8, 11].

Отмечено, что у пациентов, принимающих препараты, блокирующие ФНО- α , развивается чаще туберкулез внутригрудных ЛУ и генерализованный туберкулез, а появлению клинических признаков туберкулеза предшествует появление положительных реакций на кожную пробу с АТР [12]. Реактивация туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией также происходит часто во внутригрудных ЛУ [4-6].

Доказана высокая эффективность скринингового обследования с помощью пробы с АТР при выявлении туберкулеза и ЛТИ у лиц, принимающих блокаторы ФНО- α , при следующих заболеваниях: а) ревматоидных [2]; б) воспалительных заболеваниях кишечника [12]. Проведение проб с АТР позволяет сократить показания к превентивной противотуберкулезной терапии с 86 до 30-25% на этапе скрининга и с 80 до 21% на этапе мониторинга за счет исключения наличия в организме человека активно метаболизирующей микобактериальной популяции. Случаи заболевания отмечены только у пациентов, не принимавших превентивную химиотерапию [2]. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО- α положительные реакции на АТР наблюдались в 4% случаев. Назначение им превентивной химиотерапии позволило предотвратить развитие туберкулеза у всех, в то время как у лиц, не принимавших ПТ, заболеваемость оказалась в десятки раз чаще, чем у населения, – туберкулез развился у 5% из них. При этом при развитии туберкулеза у всех отмечался положительный тест с АТР. Появление у этих пациентов положительного теста с АТР повышает риск развития туберкулеза в 175 раз [12].

О высоком прогностическом значении кожных тестов с АТР свидетельствует высокая эффективность превентивной химиотерапии у лиц с положительным значением тестов. Известно, что противотуберкулезные препараты, используемые для этой цели, в частности изониазид, действуют только на активно делящиеся микобактерии и не действуют на них в дормантном («спящем») состоянии [23, 37, 60]. Таким образом, лица с положительной реакцией имеют высокий риск развития заболевания. Назначение им противотуберкулезной терапии значительно снизило заболеваемость как у детей [11], так и взрослых: лиц, принимающих блокаторы ФНО- α [2, 12], больных ВИЧ-инфекцией [4]. По данным специалистов, профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов взрослым жителям Москвы, больным ВИЧ-инфекцией, привело к снижению заболеваемости туберкулезом среди них в 6,5 раза по сравнению с не прошедшими профилактический курс [4].

У лиц с отрицательным результатом тестов отмечена высокая прогностическая значимость по отсутствию заболевания туберкулезом без химио-профилактики. Важно зафиксировать появление положительной реакции, т. е. факт конверсии, который делает высоким риск развития заболевания как у детей, так и у взрослых.

Тест показал высокую эффективность проведенных скрининговых исследований у детей. Выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на АТР в 2013 г. в Москве составила 5%, столько же лиц (5%) выявлено с процессами в фазе кальцинации. В то же время выявляемость туберкулеза и посттуберкулезных изменений среди туберкулин-положительных детей была в 40 раз меньше – 0,13% [11].

Проба с препаратом АТР является критерием отбора на КТ, в результате которой стали выявляться столь малые формы туберкулеза внутригрудных ЛУ, которые на обзорных рентгенограммах не визуализировались [1, 3, 11].

В ряде обзоров [15, 31, 59] сравнивались чувствительность, специфичность и воспроизводимость тестов IGRA и ТКП при диагностике ЛТИ у лиц, считавшихся здоровыми, и у пациентов с иммуносупрессией, взрослых и детей. Эти тесты показали высокую специфичность (свыше 90%), но сложилось мнение, что ни один тест IGRA не способен различить активный туберкулез и ЛТИ [3, 32, 35, 69, 85, 88, 92].

Главным ограничением для оценки чувствительности или специфичности для выявления ЛТИ является отсутствие золотого стандарта определения ЛТИ. Определенно сказать о наличии ЛТИ можно, если риск развития активного туберкулеза сопоставлен с результатами конкретного теста. Это требует масштабных когортных исследований с длительным наблюдением за группами с исходными положительными результатами теста, не получавшими

превентивного лечения. Такие исследования этически невозможны в большинстве стран с высоким

уровнем доходов, где стандарты здравоохранения предполагают в таких случаях проведение лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 40-41.
- Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодская Л. В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
- Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 56-57.
- Синицын М. В. Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2019. – 47 с.
- Синицын М. В., Решетников М. Н., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Позднякова Е. И., Плоткин Д. В. Диагностические операции у больных с ВИЧ-инфекцией с поражением органов грудной клетки // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – 10, № 2. – С. 96-102.
- Синицын М. В., Решетников М. Н., Соколова И. А., Плоткин Д. В., Вирский Н. Ю., Барский Б. Г. Диагностика заболеваний органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией с помощью видеоэндоскопических технологий // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – Т. 2, № 23. – С. 17-22. doi.org/10.17116/endoskop201723217-22.
- Слогодская Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
- Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
- Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Синицын М. В., Кудлай Д. А., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 136-146. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146.
- Слогодская Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
- Слогодская Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 99-103.
- Фролова К. С., Борисов С. Е., Слуцкая О. М. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 31-41.
- American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* – 2003. – № 52. – P. 1-77.
- Ankrah A. O., Glaudemans A. W. J. M., Maes A., Van de Wiele C., Dierckx R. A. J. O., Vorster M., Satheke M. M. *Tuberculosis* // *Semin. Nucl. Med.* – 2018. – № 48. – P. 108-130.
- Auguste P., Tsertsivadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment.* – 2016. – Vol. 20, № 38. – P. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.

REFERENCES

- Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhardt V.V. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups using a new diagnostic test. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)
- Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V. et al. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
- Dolzenko E.N., Sheykis E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Razyan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)
- Sinityn M.V. *Sovershenstvovanie protivotuberkuleznoy pomoschi bolnym VICH-infektsiei v usloviyakh megapolisa. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in those HIV infected under current epidemiological situation. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2019. 47 p.
- Sinityn M.V., Reshetnikov M.N., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Pozdnyakova E.I., Plotkin D.V. Diagnostic surgeries in HIV infected patients with chest lesions. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 96-102. (In Russ.)
- Sinityn M.V., Reshetnikov M.N., Sokolina I.A., Plotkin D.V., Virskiy N.Yu., Barskiy B.G. Diagnostics of chest diseases in HIV patients using video-assisted endosurgical technologies. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*, 2017, vol. 2, no. 23, pp. 17-22. (In Russ.) doi.org/10.17116/endoskop201723217-22.
- Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, soderzhaschim rekombinantniy belok CFP10-ESAT6 v diagnostike, vyavlenii i opredelenii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of CFP10-ESAT6 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sinityn M.V., Kudlay D.A., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Screening of tuberculosis infection with various options for the use of recombinant tuberculosis allergen in children and adolescents in Moscow. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 136-146. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146.
- Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Peditricheskaya Farmacologiya*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)
- Frolova K.S., Borisov S.E., Slutskaya O.M. Tuberculosis in patients with inflammatory diseases during treatment with TNF-alpha inhibitors. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 2, pp. 31-41. (In Russ.)
- American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.*, 2003, no. 52, pp. 1-77.
- Ankrah A.O., Glaudemans A.W.J.M., Maes A., Van de Wiele C., Dierckx R.A.J.O., Vorster M., Satheke M. M. *Tuberculosis.Semin.Nucl.Med.*, 2018, no. 48, pp. 108-130.
- Auguste P., Tsertsivadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2016, vol. 20, no. 38, pp. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.

16. Bajenoff M., Egen J. G., Koo L. Y., Laugier J. P., Brau F., Glaichenhaus N. et al. Stromal cell networks regulate lymphocyte entry, migration, and territoriality in lymph nodes // *Immunity*. - 2006. - Vol. 25, № 6. - P. 989-1001. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.011> PMID: 17112751.
17. Bajenoff M., Granjeaud S., Guerder S. The strategy of T cell antigen-presenting cell encounter in antigen-draining lymph nodes revealed by imaging of initial T cell activation // *J. Exp. Med.* - 2003. - Vol. 198, № 5. - P. 715-724. <https://doi.org/10.1084/jem.20030167> PMID: 12953093.
18. Basaraba R. J., Dailey D. D., McFarland C. T., Shanley C. A., Smith E. E., McMurray D. N. et al. Lymphadenitis as a major element of disease in the guinea pig model of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. - 2006. - Vol. 86, № 5. - P. 386-394. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.11.003> PMID: 16473044.
19. Basaraba R. J., Smith E. E., Shanley C. A., Orme I. M. Pulmonary lymphatics are primary sites of Mycobacterium tuberculosis infection in guinea pigs infected by aerosol. *Infect. Immun.* - 2006. - Vol. 74, № 9. - P. 5397-5401. <https://doi.org/10.1128/IAI.00332-06> PMID: 16926435.
20. Blacklock J. W. The Primary Lung Focus of Tuberculosis in Children // *Proc. R. Soc. Med.* - 1932. - Vol. 25, № 5. - P. 725-733. PMID: 19988654.
21. Cadena A. M., Fortune S. M., Flynn J. L. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.* - 2017. - Vol. 17, № 11. - P. 691-702. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.69> PMID: 28736436.
22. Capuano S. V. 3rd, Croix D. A., Pawar S., Zinovik A., Myers A., Lin P. L. et al. Experimental Mycobacterium tuberculosis infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection // *Infect. Immun.* - 2003. - Vol. 71, № 10. - P. 5831-5844. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003> PMID: 14500505.
23. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection*. - 2009. - Vol. 37, № 2. - P. 80-86.
24. Chang K. C., Leung C. C., Yew W. W., Ho S. C., Tam C. M. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2004. - Vol. 170, № 10. - P. 1124-1130. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-905OC> PMID: 15374844.
25. Chen R. Y., Dodd L. E., Lee M., Paripati P., Hammoud D. A., Mountz J. M. et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Sci. Transl. Med.* - 2014. - № 6. - 265ra166.
26. Chtanova T., Han S. J., Schaeffer M., van Dooren G. G., Herzmark P., Stripen B. et al. Dynamics of T cell, antigen-presenting cell, and pathogen interactions during recall responses in the lymph node // *Immunity*. - 2009. - Vol. 31, № 2. - P. 342-355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.023> PMID: 19699173.
27. Cohen A., Mathiasen V. D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 54, № 3. pii: 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019.
28. Coleman M. T., Chen R. Y., Lee M., Lin P. L., Dodd L. E., Maiello P. et al. PET/CT imaging reveals a therapeutic response to oxazolidinones in macaques and humans with tuberculosis // *Sci. Transl. Med.* - 2014. - Vol. 6, № 265. - 265ra167. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009500> PMID: 25473035.
29. Coleman M. T., Maiello P., Tomko J., Frye L. J., Fillmore D., Janssen C. et al. Early Changes by (18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography coregistered with computed tomography predict outcome after *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques // *Infect. Immun.* - 2014. - Vol. 82, № 6. - P. 2400-2404. <https://doi.org/10.1128/IAI.01599-13> PMID: 24664509.
30. Diedrich C. R., O'Hern J., Gutierrez M. G., Allie N., Papier P., Meintjes G. et al. Relationship between HIV Coinfection, Interleukin 10 Production, and *Mycobacterium tuberculosis* in human lymph node granulomas // *J. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 214, № 9. - P. 1309-1318. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw313> PMID: 27462092.
31. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence - based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis // *Chest*. - 2010. - Vol. 137, № 4. - P. 952-968. doi: 10.1378/chest.09-2350.
32. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2009. - Vol. 15, № 3. - P. 181-187.
33. Dowdy D. W., Basu S., Andrews J. R. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - № 187. - P. 543-551. [PubMed: 23262515].
34. Dutta N. K., Karakousis P. C. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2014. - Vol. 78, № 3. - P. 343-371. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00010-14> PMID: 25184558.
16. Bajenoff M., Egen J.G., Koo L.Y., Laugier J.P., Brau F., Glaichenhaus N. et al. Stromal cell networks regulate lymphocyte entry, migration, and territoriality in lymph nodes. *Immunity*, 2006, vol. 25, no. 6, pp. 989-1001. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.011> PMID: 17112751.
17. Bajenoff M., Granjeaud S., Guerder S. The strategy of T cell antigen-presenting cell encounter in antigen-draining lymph nodes revealed by imaging of initial T cell activation. *J.Exp.Med.*, 2003, vol. 198, no. 5, pp. 715-724. <https://doi.org/10.1084/jem.20030167> PMID: 12953093.
18. Basaraba R.J., Dailey D.D., McFarland C.T., Shanley C.A., Smith E.E., McMurray D.N. et al. Lymphadenitis as a major element of disease in the guinea pig model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2006, vol. 86, no. 5, pp. 386-394. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.11.003> PMID: 16473044.
19. Basaraba R.J., Smith E.E., Shanley C.A., Orme I.M. Pulmonary lymphatics are primary sites of Mycobacterium tuberculosis infection in guinea pigs infected by aerosol. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 9, pp. 5397-5401. <https://doi.org/10.1128/IAI.00332-06> PMID: 16926435.
20. Blacklock J.W. The Primary Lung Focus of Tuberculosis in Children. *Proc. R. Soc.Med.*, 1932, vol. 25, no. 5, pp. 725-733. PMID: 19988654.
21. Cadena A.M., Fortune S.M., Flynn J.L. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 17, no. 11, pp. 691-702. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.69> PMID: 28736436.
22. Capuano S.V. 3rd, Croix D.A., Pawar S., Zinovik A., Myers A., Lin P.L. et al. Experimental Mycobacterium tuberculosis infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection. *Infect.Immun.*, 2003, vol. 71, no. 10, pp. 5831-5844. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003> PMID: 14500505.
23. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*, 2009, vol. 37, no. 2, pp. 80-86.
24. Chang K.C., Leung C.C., Yew W.W., Ho S.C., Tam C.M. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 2004, vol. 170, no. 10, pp. 1124-1130. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-905OC> PMID: 15374844.
25. Chen R.Y., Dodd L.E., Lee M., Paripati P., Hammoud D.A., Mountz J.M. et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Sci.Transl.Med.*, 2014, no. 6, 265ra166.
26. Chtanova T., Han S.J., Schaeffer M., van Dooren G.G., Herzmark P., Stripen B. et al. Dynamics of T cell, antigen-presenting cell, and pathogen interactions during recall responses in the lymph node. *Immunity*, 2009, vol. 31, no. 2, pp. 342-355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.023> PMID: 19699173.
27. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur.Respir.J.*, 2019, vol. 54, no. 3. pii: 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019.
28. Coleman M.T., Chen R.Y., Lee M., Lin P.L., Dodd L.E., Maiello P. et al. PET/CT imaging reveals a therapeutic response to oxazolidinones in macaques and humans with tuberculosis. *Sci.Transl.Med.*, 2014, vol. 6, no. 265, 265ra167. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009500> PMID: 25473035.
29. Coleman M.T., Maiello P., Tomko J., Frye L.J., Fillmore D., Janssen C. et al. Early Changes by (18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography coregistered with computed tomography predict outcome after *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques. *Infect.Immun.*, 2014, vol. 82, no. 6, pp. 2400-2404. <https://doi.org/10.1128/IAI.01599-13> PMID: 24664509.
30. Diedrich C.R., O'Hern J., Gutierrez M.G., Allie N., Papier P., Meintjes G. et al. Relationship between HIV Coinfection, Interleukin 10 Production, and *Mycobacterium tuberculosis* in human lymph node granulomas. *J.Infect.Dis.*, 2016, vol. 214, no. 9, pp. 1309-1318. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw313> PMID: 27462092.
31. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence - based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 4, pp. 952-968. doi: 10.1378/chest.09-2350.
32. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis. *Curr. Opin.Pulm.Med.*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 181-187.
33. Dowdy D.W., Basu S., Andrews J.R. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. *Am.J.Respir. Crit. Care Med.*, 2013, no. 187, pp. 543-551. (PubMed: 23262515).
34. Dutta N.K., Karakousis P.C. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol.Mol.Biol.Rev.*, 2014, vol. 78, no. 3, pp. 343-371. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00010-14> PMID: 25184558.

35. Esmail H., Barry C. E., Young D. B., Wilkinson R. J. The ongoing challenge of latent tuberculosis // *Philos. Trans. R Soc. B Biol. Sci.* - 2014. - Vol. 369, № 1645. - P. 20130437-20130437.
36. Esmail H., Lai R. P., Lesosky M., Wilkinson K. A., Graham C. M., Coussens A. K. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography // *Nat. Med.* - 2016. - Vol. 22, № 10. - P. 1090-1093. <https://doi.org/10.1038/nm.4161> PMID: 27595321.
37. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 1999. - № 3. - P. 231-279.
38. French M. A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal // *Clin. Infect. Dis.* - 2009. - № 48. - P. 101-107.
39. Ganchua S. K. C., Cadena A. M., Maiello P., Gideon H. P., Myers A. J. et al. Lymph nodes are sites of prolonged bacterial persistence during *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques // *PLOS Pathogens*. - 2018. - Vol. 14, № 11. - e1007337. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007337>.
40. Ghesani N., Patrawalla A., Lardizabal A., Salgame P. Increased cellular activity in thoracic lymph nodes in early human latent tuberculosis infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2014. - Vol. 189, № 6. - P. 748-750. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE> PMID: 24628316.
41. Gray E. E., Cyster J. G. Lymph node macrophages // *J. Innate Immun.* - 2012. - Vol. 4, № 5-6. - P. 424-436. <https://doi.org/10.1159/000337007> PMID: 22488251.
42. Gretz J. E., Norbury C. C., Anderson A. O., Proudfoot A. E., Shaw S. Lymph-borne chemokines and other low molecular weight molecules reach high endothelial venules via specialized conduits while a functional barrier limits access to the lymphocyte microenvironments in lymph node cortex // *J. Exp. Med.* - 2000. - Vol. 192, № 10. - P. 1425-1440. PMID: 11085745.
43. Hickman H. D., Takeda K., Skon C. N., Murray F. R., Hensley S. E., Loomis J. et al. Direct priming of antiviral CD8+ T cells in the peripheral interfollicular region of lymph nodes // *Nat. Immunol.* - 2008. - Vol. 9, № 2. - P. 155-165. <https://doi.org/10.1038/ni1557> PMID: 18193049.
44. Hunter R. L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: An illustrated critical review. *Tuberculosis*. - 2011. - № 91. - P. 497-509. [PubMed: 21733755].
45. Junt T., Moseman E. A., Iannacone M., Massberg S., Lang P. A., Boes M. et al. Subcapsular sinus macrophages in lymph nodes clear lymph-borne viruses and present them to antiviral B cells // *Nature*. - 2007. - Vol. 450, № 7166. - P. 110-114. <https://doi.org/10.1038/nature06287> PMID: 17934446.
46. Lerner T. R., de Souza Carvalho-Wodarz C., Repnik U., Russell M. R., Borel S., Diedrich C. R. et al. Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Invest.* - 2016. - Vol. 126, № 3. - P. 1093-1108. <https://doi.org/10.1126/JCI83379> PMID: 26901813.
47. Lin P. L., Coleman T., Carney J. P., Lopresti B. J., Tomko J., Fillmore D. et al. Radiologic responses in cynomolgus macaques for assessing tuberculosis chemotherapy regimens // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2013. - Vol. 57, № 9. - P. 4237-4244. <https://doi.org/10.1128/AAC.00277-13> PMID: 23796926.
48. Lin P. L., Dartois V., Johnston P. J., Janssen C., Via L., Goodwin M. B. et al. Metronidazole prevents reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2012. - Vol. 109, № 35. - P. 14188-14193. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121497109> PMID: 22826237.
49. Lin P. L., Ford C. B., Coleman M. T., Myers A. J., Gawande R., Ioerger T. et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing // *Nat Med.* - 2014. - Vol. 20, № 1. - P. 75-79. <https://doi.org/10.1038/nm.3412> PMID: 24336248.
50. Lin P. L., Maiello P., Gideon H. P., Coleman M. T., Cadena A. M., Rodgers M. A. et al. PET CT identifies reactivation risk in cynomolgus macaques with latent *M. tuberculosis* // *PLoS Pathog.* - 2016. - Vol. 12, № 7. - P. e1005739. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005739> PMID: 27379816.
51. Lin P. L., Myers A., Smith L., Bigbee C., Bigbee M., Fuhrman C. et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model // *Arthritis Rheum.* - 2010. - Vol. 62, № 2. - P. 340-350. <https://doi.org/10.1002/art.27271> PMID: 20112395.
52. Lin P. L., Pawar S., Myers A., Pegu A., Fuhrman C., Reinhart T. A. et al. Early events in *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques // *Infection and Immunity*. - 2006. - Vol. 74, № 7. - P. 3790-3803. <https://doi.org/10.1128/IAI.00064-06> PMID: 16790751.
53. Lin P. L., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C., et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect. Immun.* - 2009. - Vol. 77, № 10. - P. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09> PMID: 19620341.
35. Esmail H., Barry C.E., Young D.B., Wilkinson R.J. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.*, 2014, vol. 369, no. 1645, pp. 20130437-20130437.
36. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M., Wilkinson K.A., Graham C.M., Coussens A.K. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nat. Med.*, 2016, vol. 22, no. 10, pp. 1090-1093. <https://doi.org/10.1038/nm.4161> PMID: 27595321.
37. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1999, no. 3, pp. 231-279.
38. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, no. 48, pp. 101-107.
39. Ganchua S.K.C., Cadena A. M., Maiello P., Gideon H.P., Myers A.J. et al. Lymph nodes are sites of prolonged bacterial persistence during *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. *PLOS Pathogens*, 2018, vol. 14, no. 11, pp. e1007337. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007337>.
40. Ghesani N., Patrawalla A., Lardizabal A., Salgame P. Increased cellular activity in thoracic lymph nodes in early human latent tuberculosis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 189, no. 6, pp. 748-750. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE> PMID: 24628316.
41. Gray E.E., Cyster J.G. Lymph node macrophages. *J. Innate Immun.*, 2012, vol. 4, no. 5-6, pp. 424-436. <https://doi.org/10.1159/000337007> PMID: 22488251.
42. Gretz J.E., Norbury C.C., Anderson A.O., Proudfoot A.E., Shaw S. Lymph-borne chemokines and other low molecular weight molecules reach high endothelial venules via specialized conduits while a functional barrier limits access to the lymphocyte microenvironments in lymph node cortex. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 192, no. 10, pp. 1425-1440. PMID: 11085745.
43. Hickman H.D., Takeda K., Skon C.N., Murray F.R., Hensley S.E., Loomis J. et al. Direct priming of antiviral CD8+ T cells in the peripheral interfollicular region of lymph nodes. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 155-165. <https://doi.org/10.1038/ni1557> PMID: 18193049.
44. Hunter R.L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: An illustrated critical review. *Tuberculosis*, 2011, no. 91, pp. 497-509. (PubMed: 21733755).
45. Junt T., Moseman E.A., Iannacone M., Massberg S., Lang P.A., Boes M. et al. Subcapsular sinus macrophages in lymph nodes clear lymph-borne viruses and present them to antiviral B cells. *Nature*, 2007, vol. 450, no. 7166, pp. 110-114. <https://doi.org/10.1038/nature06287> PMID: 17934446.
46. Lerner T.R., de Souza Carvalho-Wodarz C., Repnik U., Russell M.R., Borel S., Diedrich C.R. et al. Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Invest.*, 2016, vol. 126, no. 3, pp. 1093-1108. <https://doi.org/10.1126/JCI83379> PMID: 26901813.
47. Lin P.L., Coleman T., Carney J.P., Lopresti B.J., Tomko J., Fillmore D. et al. Radiologic responses in cynomolgus macaques for assessing tuberculosis chemotherapy regimens. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 9, pp. 4237-4244. <https://doi.org/10.1128/AAC.00277-13> PMID: 23796926.
48. Lin P.L., Dartois V., Johnston P.J., Janssen C., Via L., Goodwin M.B. et al. Metronidazole prevents reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 35, pp. 14188-14193. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121497109> PMID: 22826237.
49. Lin P.L., Ford C.B., Coleman M.T., Myers A.J., Gawande R., Ioerger T. et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nat Med.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 75-79. <https://doi.org/10.1038/nm.3412> PMID: 24336248.
50. Lin P.L., Maiello P., Gideon H.P., Coleman M.T., Cadena A.M., Rodgers M.A. et al. PET CT identifies reactivation risk in cynomolgus macaques with latent *M. tuberculosis*. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. e1005739. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005739> PMID: 27379816.
51. Lin P.L., Myers A., Smith L., Bigbee C., Bigbee M., Fuhrman C. et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.*, 2010, vol. 62, no. 2, pp. 340-350. <https://doi.org/10.1002/art.27271> PMID: 20112395.
52. Lin P.L., Pawar S., Myers A., Pegu A., Fuhrman C., Reinhart T.A. et al. Early events in *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques. *Infection and Immunity*, 2006, vol. 74, no. 7, pp. 3790-3803. <https://doi.org/10.1128/IAI.00064-06> PMID: 16790751.
53. Lin P.L., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 10, pp. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09> PMID: 19620341.

54. Lin P. L., Rutledge T., Green A. M., Bigbee M., Fuhrman C., Klein E. et al. CD4 T cell depletion exacerbates acute *Mycobacterium tuberculosis* while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2012. – Vol. 28, № 12. – P. 1693-1702. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0028> PMID: 22480184.
55. Loomis H. P. Some facts in the etiology of tuberculosis, evidenced by thirty autopsies and experiments upon animals // *Med. Record*. – 1890. – Vol. 38, № 25. – P. 689.
56. Maiello P., DiFazio R. M., Cadena A. M., Rodgers M. A., Lin P. L., Scanga C. A. et al. Rhesus macaques are more susceptible to progressive tuberculosis than cynomolgus macaques: A quantitative comparison // *Infect. Immun.* – 2017. <https://doi.org/10.1128/IAI.00505-17> PMID: 28947646.
57. Martinez V., Castilla-Lievre M. A., Guillet-Caruba C., Grenier G., Fior R., Desarnaud S., Doucet-Populaire F., Boué F. (18)F-FDG PET/CT in tuberculosis: an early non-invasive marker of therapeutic response // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – № 16. – P. 1180-1185.
58. Mattila J. T., Beaino W., Maiello P., Coleman M. T., White A. G., Scanga C. A. et al. Positron emission tomography imaging of macaques with tuberculosis identifies temporal changes in granuloma glucose metabolism and integrin $\alpha 4 \beta 1$ -expressing immune cells // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 2. – P. 806-815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700231> PMID: 28592427.
59. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – № 146. – P. 340-354.
60. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest*. – 1979. – Vol. 76, № 6. – P. 771-781.
61. Munoz-Elias E. J., Timm J., Botha T., Chan W. T., Gomez J. E., McKinney J. D. Replication dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in chronically infected mice // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73, № 1. – P. 546-551. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.1.546-551.2005> PMID: 15618194.
62. Myers A. J., Marino S., Kirschner D. E., Flynn J. L. Inoculation dose of *Mycobacterium tuberculosis* does not influence priming of T cell responses in lymph nodes // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190, № 9. – P. 4707-4016. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203465> PMID: 23547119.
63. Myers J. A. The natural history of tuberculosis in the human body; forty-five years of observation // *JAMA*. – 1965. – Vol. 194, № 10. – P. 1086-1092. PMID: 5294688.
64. O'Garra A., Redford P. S., McNab F. W., Bloom C. I., Wilkinson R. J., Berry M. P. The immune response in tuberculosis // *Ann. Rev. Immunol.* – 2013. – № 31. – P. 475-527. Epub 2013/03/23. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939> PMID: 23516984.
65. Ordway D., Palanisamy G., Henao-Tamayo M., Smith E. E., Shanley C., Orme I. M. et al. The cellular immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in the guinea pig // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 4. – P. 2532-2541. Epub 2007/08/07. PMID: 17675515.
66. Peto H. M., Pratt R. H., Harrington T. A., LoBue P. A., Armstrong L. R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006 // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 9. – P. 1350-1357. <https://doi.org/10.1086/605559> PMID: 19793000.
67. Phuay J. Y., Mattila J. T., Lin P. L., Flynn J. L. Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. J. Pathol.* – 2012. – Vol. 181, № 2. – P. 508-514. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.009> PMID: 22721647.
68. Prakasha S. R., Suresh G., D'Sa I. P., Shetty S. S., Kumar S. G. Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis // *J. Glob. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 54-59. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.112277> PMID: 23853432.
69. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J., Ling D., Menzies D., Mwansa-Kambafwile J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and metaanalysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 45-55. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9.
70. Reiley W. W., Calayag M. D., Wittmer S. T., Huntington J. L., Pearl J. E., Fountain J. J. et al. ESAT-6-specific CD4 T cell responses to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection are initiated in the mediastinal lymph nodes // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2008. – Vol. 105(31). – P. 10961-10966. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801496105> PMID: 18667699.
71. Roozendaal R., Mempel T. R., Pitcher L. A., Gonzalez S. F., Verschoor A., Mebius R. E. et al. Conduits mediate transport of low-molecular-weight antigen to lymph node follicles. *Immunity*. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.12.014> PMID: 19185517.
72. Samstein M., Schreiber H. A., Leiner I. M., Susac B., Glickman M. S., Pamer E. G. Essential yet limited role for CCR2(+) inflammatory monocytes during
54. Lin P.L., Rutledge T., Green A.M., Bigbee M., Fuhrman C., Klein E. et al. CD4 T cell depletion exacerbates acute *Mycobacterium tuberculosis* while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques. *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, 2012, vol. 28, no. 12, pp. 1693-1702. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0028> PMID: 22480184.
55. Loomis H.P. Some facts in the etiology of tuberculosis, evidenced by thirty autopsies and experiments upon animals. *Med.Record*, 1890, vol. 38, no. 25, pp. 689.
56. Maiello P., DiFazio R.M., Cadena A.M., Rodgers M.A., Lin P.L., Scanga C.A. et al. Rhesus macaques are more susceptible to progressive tuberculosis than cynomolgus macaques: A quantitative comparison. *Infect.Immun.*, 2017. <https://doi.org/10.1128/IAI.00505-17> PMID: 28947646.
57. Martinez V., Castilla-Lievre M.A., Guillet-Caruba C., Grenier G., Fior R., Desarnaud S., Doucet-Populaire F., Boué F. (18)F-FDG PET/CT in tuberculosis: an early non-invasive marker of therapeutic response. *Int.J.Tuberc.Lung Dis.*, 2012, no. 16, pp. 1180-1185.
58. Mattila J.T., Beaino W., Maiello P., Coleman M.T., White A.G., Scanga C.A. et al. Positron emission tomography imaging of macaques with tuberculosis identifies temporal changes in granuloma glucose metabolism and integrin $\alpha 4 \beta 1$ -expressing immune cells. *J.Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 2, pp. 806-815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700231> PMID: 28592427.
59. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann.Intern.Med.*, 2007, no. 146, pp. 340-354.
60. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, vol. 76, no. 6, pp. 771-781.
61. Munoz-Elias E.J., Timm J., Botha T., Chan W.T., Gomez J.E., McKinney J.D. Replication dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in chronically infected mice. *Infect.Immun.*, 2005, vol. 73, no. 1, pp. 546-551. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.1.546-551.2005> PMID: 15618194.
62. Myers A.J., Marino S., Kirschner D.E., Flynn J.L. Inoculation dose of *Mycobacterium tuberculosis* does not influence priming of T cell responses in lymph nodes. *J.Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 9, pp. 4707-4016. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203465> PMID: 23547119.
63. Myers J. A. The natural history of tuberculosis in the human body; forty-five years of observation. *JAMA*, 1965, vol. 194, no. 10, pp. 1086-1092. PMID: 5294688.
64. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P. The immune response in tuberculosis. *Ann.Rev.Immunol.*, 2013, no. 31, pp. 475-527. Epub 2013/03/23. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939> PMID: 23516984.
65. Ordway D., Palanisamy G., Henao-Tamayo M., Smith E.E., Shanley C., Orme I.M. et al. The cellular immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in the guinea pig. *J.Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 4, pp. 2532-2541. Epub 2007/08/07. PMID: 17675515.
66. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., LoBue P.A., Armstrong L.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin.Infect.Dis.*, 2009, vol. 49, no. 9, pp. 1350-1357. <https://doi.org/10.1086/605559> PMID: 19793000.
67. Phuay J.Y., Mattila J.T., Lin P.L., Flynn J.L. Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J.Pathol.*, 2012, vol. 181, no. 2, pp. 508-514. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.009> PMID: 22721647.
68. Prakasha S.R., Suresh G., D'Sa I.P., Shetty S.S., Kumar S.G. Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis. *J.Glob.Infect.Dis.*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 54-59. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.112277> PMID: 23853432.
69. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J., Ling D., Menzies D., Mwansa-Kambafwile J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect.Dis.*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 45-55. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9.
70. Reiley W.W., Calayag M.D., Wittmer S.T., Huntington J.L., Pearl J.E., Fountain J.J. et al. ESAT-6-specific CD4 T cell responses to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection are initiated in the mediastinal lymph nodes. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2008, vol. 105(31), pp. 10961-10966. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801496105> PMID: 18667699.
71. Roozendaal R., Mempel T.R., Pitcher L.A., Gonzalez S.F., Verschoor A., Mebius R.E. et al. Conduits mediate transport of low-molecular-weight antigen to lymph node follicles. *Immunity*, 2009, vol. 30, no. 2, pp. 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.12.014> PMID: 19185517.
72. Samstein M., Schreiber H.A., Leiner I.M., Susac B., Glickman M.S., Pamer E.G. Essential yet limited role for CCR2(+) inflammatory monocytes during

- Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming // *Elife*. - 2013. - № 2. - P. e01086. <https://doi.org/10.7554/eLife.01086> PMID: 24220507.
73. Sathekge M., Ankrah A., Lawal I., Vorster M. Monitoring Response to Therapy // *Semin. Nucl. Med.* - 2018. - № 48. - P. 166-181.
74. Sathekge M., Maes A., D'Asseler Y., Vorster M., Gongxeka H., Van de Wiele C. Tuberculous lymphadenitis: FDG PET and CT findings in responsive and nonresponsive disease // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2012. - № 39. - P. 1184-1190.
75. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Pottel H., Stolz A., Van De Wiele C. FDG uptake in lymph-nodes of HIV+ and tuberculosis patients: implications for cancer staging Q // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2010. - № 54. - P. 698-703.
76. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Stoltz A., Van de Wiele C. Use of 18F-FDG PET to predict response to first-line tuberculostatics in HIV-associated tuberculosis // *J. Nucl. Med.* - 2011. - № 52. - P. 880-885.
77. Scanga C. A., Flynn J. L. Modeling tuberculosis in nonhuman primates // *Cold Spring Harb Perspect Med.* - 2014. - Vol. 4, № 12. - P. a018564. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018564> PMID: 25213189.
78. Sixt M., Kanazawa N., Selg M., Samson T., Roos G., Reinhardt D. P. et al. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node // *Immunity*. - 2005. - Vol. 22, № 1. - P. 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.11.013> PMID: 15664156.
79. Slight S. R., Rangel-Moreno J., Gopal R., Lin Y., Fallert Junecko B. A., Mehra S. et al. CXCR5(+) T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis // *J. Clin. Invest.* - 2013. - Vol. 123, № 2. - P. 712-726. <https://doi.org/10.1172/JCI65728> PMID: 23281399.
80. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Senchihina O., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Effectiveness of the detection of LTBI infection using tuberculin skin test and CFP-10- ESAT-6 allergen in children and adults in Moscow, 2013-2014 // *Int. J. Tuberc. Lung Disease*. - 2015. - Vol. 19, № 12, S2. - P. S199.
81. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Respir. J.* - 2015. - Vol. 46 (S59). - PA4524.
82. Slogotskaya L. V., Kudlay D. A., Litvinov V., Seltsovsky P., Kochetkov Y. Dynamics of Diaskintest (recombinant protein CFP10-ESAT6) reactions in children at repeated tests // *Paediatric Respir. Reviews*. - 2011. - Vol. 12, № 1. - P. S73-S74.
83. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *Eur. Respir. J.* - 2012. - Vol. 40 (S56). - P. 416.
84. Tramontana J. M., Utaipat U., Molloy A., Akarasewi P., Burroughs M. et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis // *Mol. Med.* - 1995. - № 1. - P. 384-397. [PubMed: 8521296].
85. Van Deun A., Martin A., Palomino J. C. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2010. - № 14. - P. 131-140.
86. Wang C. Y. An experimental study of latent tuberculosis // *Lancet*. - 1916. - Vol. 188, № 4853. - P. 417-419. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)58936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)58936-3).
87. Wáng Y. X., Chung M. J., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M. Radiological signs associated with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis: an analysis of published evidences // *Quant. Imaging Med. Surg.* - 2018. - № 8. - P. 161-173.
88. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. - 2017.
89. WHO. Global Tuberculosis Report. - 2017.
90. Wiker H. G., Mustafa T., Bjune G. A. et al. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis // *BMC Infect. Dis.* - 2010. - № 10. - P. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-37>.
91. Winer-Muram H. T. The solitary pulmonary nodule // *Radiology*. - 2006. - № 239. - P. 34-49. <https://doi.org/10.1148/radiol.2391050343>.
92. Wolf A. J., Desvignes L., Linas B., Banaiee N., Tamura T., Takatsu K. et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs // *J. Exp. Med.* - 2008. - Vol. 205, № 1. - P. 105-115. <https://doi.org/10.1084/jem.20071367> PMID: 18158321.
- Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming. *Elife*, 2013, no. 2, pp. e01086. <https://doi.org/10.7554/eLife.01086> PMID: 24220507.
73. Sathekge M., Ankrah A., Lawal I., Vorster M. Monitoring Response to Therapy. *Semin.Nucl.Med.*, 2018, no. 48, pp. 166-181.
74. Sathekge M., Maes A., D'Asseler Y., Vorster M., Gongxeka H., Van de Wiele C. Tuberculous lymphadenitis: FDG PET and CT findings in responsive and nonresponsive disease. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 2012, no. 39, pp. 1184-1190.
75. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Pottel H., Stolz A., Van De Wiele C. FDG uptake in lymph-nodes of HIV+ and tuberculosis patients: implications for cancer staging Q. *J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 2010, no. 54, pp. 698-703.
76. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Stoltz A., Van de Wiele C. Use of 18F-FDG PET to predict response to first-line tuberculostatics in HIV-associated tuberculosis. *J.Nucl.Med.*, 2011, no. 52, pp. 880-885.
77. Scanga C.A., Flynn J.L. Modeling tuberculosis in nonhuman primates. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2014, vol. 4, no. 12, pp. a018564. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018564> PMID: 25213189.
78. Sixt M., Kanazawa N., Selg M., Samson T., Roos G., Reinhardt D.P. et al. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node. *Immunity*, 2005, vol. 22, no. 1, pp. 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.11.013> PMID: 15664156.
79. Slight S.R., Rangel-Moreno J., Gopal R., Lin Y., Fallert Junecko B.A., Mehra S. et al. CXCR5(+) T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis. *J.Clin.Invest.*, 2013, vol. 123, no. 2, pp. 712-726. <https://doi.org/10.1172/JCI65728> PMID: 23281399.
80. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Senchihina O., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Effectiveness of the detection of LTBI infection using tuberculin skin test and CFP-10- ESAT-6 allergen in children and adults in Moscow, 2013-2014. *Int.J.Tuberc.Lung Disease*, 2015, vol. 19, no. 12, S2, pp. S199.
81. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur.Respir.J.*, 2015, vol. 46 (S59), PA4524.
82. Slogotskaya L.V., Kudlay D.A., Litvinov V., Seltsovsky P., Kochetkov Y. Dynamics of Diaskintest (recombinant protein CFP10-ESAT6) reactions in children at repeated tests. *Paediatric Respir.Reviews*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. S73-S74.
83. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur.Respir.J.*, 2012, vol. 40 (S56), pp. 416.
84. Tramontana J.M., Utaipat U., Molloy A., Akarasewi P., Burroughs M. et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol.Med.*, 1995, no. 1, pp. 384-397. (PubMed: 8521296).
85. Van Deun A., Martin A., Palomino J.C. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection. *Int.J.Tuberc.Lung Dis.*, 2010, no. 14, pp. 131-140.
86. Wang C.Y. An experimental study of latent tuberculosis. *Lancet*, 1916, vol. 188, no. 4853, pp. 417-419. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)58936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)58936-3).
87. Wáng Y.X., Chung M.J., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M. Radiological signs associated with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis: an analysis of published evidences. *Quant. Imaging Med.Surg.*, 2018, no. 8, pp. 161-173.
88. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. 2017.
89. WHO, Global Tuberculosis Report. 2017.
90. Wiker H.G., Mustafa T., Bjune G.A. et al. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis. *BMC Infect.Dis.*, 2010, no. 10, pp. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-37>.
91. Winer-Muram H.T. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*, 2006, no. 239, pp. 34-49. <https://doi.org/10.1148/radiol.2391050343>.
92. Wolf A.J., Desvignes L., Linas B., Banaiee N., Tamura T., Takatsu K. et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *J.Exp. Med.*, 2008, vol. 205, no. 1, pp. 105-115. <https://doi.org/10.1084/jem.20071367> PMID: 18158321.

93. World Health Organization: Tuberculosis. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed May 22, 2019.
94. Yu W. Y., Lu P. X., Assadi M., Huang X. L., Skrahin A., Rosenthal, Gabrielian A., Tartakovsky M., Wang Y. X. Updates on 18F-FDG-PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring // *Quant. Imaging Med. Surg.* - 2019. - Vol. 9, № 6. - P. 1132-1146. doi: 10.21037/qims.2019.05.24.
93. World Health Organization: Tuberculosis. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed May 22, 2019.
94. Yu W.Y., Lu P.X., Assadi M., Huang X.L., Skrahin A., Rosenthal, Gabrielian A., Tartakovsky M., Wang Y.X. Updates on 18F-FDG-PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring. *Quant. Imaging Med. Surg.*, 2019, vol. 9, no. 6, pp. 1132-1146. doi: 10.21037/qims.2019.05.24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кудлай Дмитрий Анатольевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины и
молекулярной иммунологии ФГБУ «Государственный
научный центр «Институт иммунологии» Федерального
медико-биологического агентства.
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
профессор кафедры фармакологии Института
фармации ФGAOY BO Первый MГМУ им. И. М. Сеченова
МЗ РФ (Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Tel.: +7 (499) 617-10-27.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Dmitry A. Kudlay

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Personalized Medicine and Molecular Immunology
Laboratory of Immunology Research Institute by the Federal
Medical Biological Agency,
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478.
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute
of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.
Email: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Phone: +7 (499) 617-10-27.

Поступила 6.08.2020

Submitted as of 6.08.2020

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

- 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