

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 99

4
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- **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**

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Слоговая 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. Слоговая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — №1. — С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99

4

2021

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 кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ 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. 99

4

2021

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 Phthiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthiologists' 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 of Pharmacology Department of Pharmacy
Institute. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 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

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 99, № 4, 2021

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 через ГК «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

к.б.н. Д. В. Вахрушева

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: «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

Подписано в печать: 11 мая 2021 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 99, no. 4, 2021

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 Ural-Press subscription:

index – **71460**;

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editor

Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

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 Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

Signed to print: may 11, 2021

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

Сравнительный анализ полногеномных последовательностей посевной серии вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) и дочерних изолятов, полученных от детей с БЦЖ-оститами

Нарвская О. В., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Старкова Д. А., Мушкин А. Ю., Мокроусов И. В. 6

Анализ связи полиморфизма гена *socs5* с аллергической бронхиальной астмой и уровнем ее контроля

Черкашина И. И., Аверьянов А. Б., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. 14

Внебольничные пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией

Викторова И. Б., Зимина В. Н., Дадыка И. В., Андреева И. В., Головина И. А., Чужикова Е. П. 22

Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом

Перецманас Е. О., Артюхов А. А., Штильман М. И., Есин И. В., Зубинов В. С., Герасимов И. А. 30

Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией

Костинов М. П., Гайнитдинова В. В., Кажарова С. В., Зорина В. Н., Полищук В. Б., Власенко А. Е. 36

Оптическая когерентная томография: новые возможности выявления доклинической патологии органа зрения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Сабадаш Е. В., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Красноборова С. Ю., Бурылова Е. А., Телицина Э. В. 44

Нетуберкулезные микобактерии во фтизиопульмонологической практике в Республике Узбекистан

Парпиева Н. Н., Султанов С. А., Джурабаева М. Х., Анварова Е. В. 52

ОБЗОРЫ

Клинические аспекты применения искусственного интеллекта для интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки

Морозов С. П., Коккина Д. Ю., Павлов Н. А., Кирпичев Ю. С., Гомболевский В. А., Андрейченко А. Е. 58

Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19

Нандрычин С. В. 66

ORIGINAL ARTICLES

Comparative analysis of genome-wide sequences of the seed lot of the vaccine strain of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) and daughter isolates obtained from children with BCG osteitis

Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Starkova D.A., Mushkin A.Yu., Mokrousov I.V. 6

Analysis of association of *socs5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control

Cherkashina I. I., Averyanov A. B., Nikulina S. Yu., Maksimov V. N. 14

Community-acquired pneumonia in HIV patients

Viktorova I.B., Zimina V.N., Dadyka I.V., Andreeva I.V., Golovina I.A., Chuzhikova E.P. 22

Study of elution characteristics of anti-tuberculosis drugs mixed with bone cement

Peretsmanas E.O., Artyukhov A.A., Shtilman M.I., Esin I.V., Zubikov V.S., Gerasimov I.A. 30

The effect of immunomodulators on various markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia

Kostinov M.P., Gaynitdinova V.V., Kazharova S.V., Zorina V.N., Polischuk V.B., Vlasenko A.E. 36

Optical coherence tomography: new opportunities for detecting preclinical vision disorders in patients with HIV infection and tuberculosis

Sabadash E.V., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Krasnoborova S.Yu., Burylova E.A., Telitsina E.V. 44

Non-tuberculous mycobacteria in phthisiopulmonary practice in the Republic of Uzbekistan

Parpieva N.N., Sultanov S.A., Dzhurabaeva M.Kh., Anvarova E.V. 52

REVIEWS

Clinical aspects of using artificial intelligence for the interpretation of chest X-rays

Morozov S.P., Kokina D.Yu., Pavlov N.A., Kirpichev Yu.S., Gomboleviskiy V.A., Andreychenko A.E. 58

Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic

Kandrychyn S.V. 66



Сравнительный анализ полногеномных последовательностей посевной серии вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) и дочерних изолятов, полученных от детей с БЦЖ-оститами

О. В. НАРВСКАЯ^{1,2}, А. А. ВЯЗОВАЯ¹, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ², Д. А. СТАРКОВА¹, А. Ю. МУШКИН², И. В. МОКРОУСОВ¹

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительный анализ полногеномных последовательностей посевной серии (ПС) 361 «ш» *M. bovis* BCG-1 (Russia) и ее дочерних изолятов, полученных от детей с проявлениями БЦЖ-остита.

Материалы и методы: генотипирование; биоинформационный анализ полногеномных последовательностей ПС 361 «ш» вакцины BCG-1 (Russia) и ее дочерних изолятов.

Результаты. ПС 361 «ш» BCG-1 (Russia) была гетерогенна по 7 кодирующим последовательностям с различным соотношением однонуклеотидных замен, унаследованных 2 из 6 дочерних изолятов БЦЖ. При этом полиморфизмы не нарушали геномную стабильность и жизнеспособность вакцины БЦЖ при длительном существовании *in vivo*. У изолятов БЦЖ 2925 и 5448 отмечена аккумуляция (гипотетически, под давлением отбора в организме вакцинированных) несинонимических замен в 4 из 7 полиморфных генов, включая ассоциированные с вирулентностью микобактерий гены *ppsC*, *eccD5* и *eccA5*. Оценка значения геномных вариаций у изолятов БЦЖ в контексте ассоциации с развитием поствакцинальных оститов требует более подробной информации об иммунном статусе пациентов. Полногеномный анализ производственных штаммов, посевных серий, партий готовой вакцины и дочерних клинических изолятов представляет современный подход к пониманию молекулярных основ эффективности и осложнений вакцинации БЦЖ.

Ключевые слова: БЦЖ, БЦЖ-остит, полногеномное секвенирование

Для цитирования: Нарвская О. В., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Старкова Д. А., Мушкин А. Ю., Мокроусов И. В. Сравнительный анализ полногеномных последовательностей посевной серии вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) и дочерних изолятов, полученных от детей с БЦЖ-оститами // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-6-12>

Comparative analysis of genome-wide sequences of the seed lot of the vaccine strain of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) and daughter isolates obtained from children with BCG osteitis

O. V. NARVSKAYA^{1,2}, A. A. VYAZOVAYA¹, V. YU. ZHURAVLEV², D. A. STARKOVA¹, A. YU. MUSHKIN², I. V. MOKROUSOV¹

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

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: a comparative analysis of genome-wide sequences of seed lot (SL) 361 "sh" *M. bovis* BCG-1 (Russia) and its daughter isolates obtained from children with manifestations of BCG osteitis.

Subjects and methods: genotyping; bioinformational analysis of genome-wide sequences of PS 361 "sh" vaccine BCG-1 (Russia) and its daughter isolates.

Results. PS 361 "sh" BCG-1 (Russia) was heterogeneous in 7 coding sequences with different ratios of single nucleotide substitutions inherited by 2 of 6 daughter BCG isolates. At the same time, polymorphisms did not violate the genomic stability and viability of the BCG vaccine during long-term existence *in vivo*. In isolates of BCG 2925 and 5448, accumulation (hypothetically, under the pressure of selection in the vaccinated organism) of nonsynonymous substitutions in 4 out of 7 polymorphic genes was noted, including the genes *ppsC*, *eccD5*, and *eccA5* associated with mycobacterial virulence. Evaluation of the significance of genomic variations in BCG isolates relating to the association with the development of post-vaccination osteitis requires more detailed information about the immune status of patients. Genome-wide analysis of production strains, seed lots, finished vaccine lots and daughter clinical isolates makes the contemporary approach to understanding the molecular basis of the efficacy and complications of BCG vaccination.

Key words: BCG, BCG-osteitis, whole-genome sequencing

For citations: Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Starkova D.A., Mushkin A.Yu., Mokrousov I.V. Comparative analysis of genome-wide sequences of the seed lot of the vaccine strain of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) and daughter isolates obtained from children with BCG osteitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 6-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-5-12>

Для корреспонденции:
Нарвская Ольга Викторовна
E-mail: onarvskaya@gmail.com

Correspondence:
Olga V. Narvskaya
Email: onarvskaya@gmail.com

Живая вакцина Bacille Calmette-Guérin (BCG, рус. – БЦЖ) остается единственной лицензированной

ной вакциной, которая успешно применяется для профилактики туберкулеза (ТБ) у детей [29, 36].

Вакцина BCG была получена путем многочисленных пассажей *in vitro*, ослабивших вирулентность штамма *Mycobacterium bovis* «дикого» типа [12]. Всемирное распространение родительского штамма BCG в 1924 г. и поддержание его путем пассажей в течение следующих десятилетий привели к образованию дочерних штаммов (субштаммов) с различными морфологическими, культуральными, антигенными характеристиками и остаточной вирулентностью вследствие адаптации к существованию *in vitro* [12]. Современная генеалогия вакцинных штаммов BCG основана на геномных вариациях, которые возникли в разное время вследствие протяженных делеций, tandemных дупликаций, последовательных вставок и последующей серии вставок/делеций и однонуклеотидных замен (SNP, single nucleotide polymorphism). Эти вариации лежат в основе аттенуации и различий в уровнях экспрессии генов иммунодоминантных белков, что обуславливает вариабельность защитных свойств и частоты нежелательных осложнений вакцинации генетически дивергентных штаммов BCG [11, 12, 15].

Оригинальный штамм BCG, поступивший в СССР в 1925 г., получил наименование *M. bovis* BCG-1 (или BCG-I) и был лиофилизирован в 1940-х годах. В середине прошлого столетия, согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при производстве вакцины BCG стали использовать систему посевных серий (ПС) с ограниченным числом пересевов (не более 12) до получения готового препарата. В 2002-2007 г. в России для производства вакцины BCG использовали ПС 361 «ш», с 2006 г. по настоящее время – ПС 368 «щ» штамма *M. bovis* BCG-1 (Russia) № 700001 [3, 5].

Длительный протективный эффект вакцины BCG связан с остаточной вирулентностью вакцинного штамма, способного внутриклеточно размножаться в организме ребенка, что обуславливает вероятность развития поствакцинальных осложнений [1, 7, 25] наряду с такими причинами, как избыточное количество жизнеспособных единиц в прививочной дозе, нарушения техники введения, возраст ребенка, сопутствующие заболевания и измененная реактивность [2, 4, 10, 31]. В тяжелых случаях у ребенка (в основном с нарушенным клеточным иммунитетом) в возрасте от 6 месяцев до 5 лет и крайне редко у подростков может возникать БЦЖ-инфекция [2, 9, 18, 31]. Частота (1-10%) неблагоприятных событий после иммунизации BCG, вероятно, занижена, поскольку выделение и определение видовой принадлежности этиологического агента все еще относительно редки [8, 18, 31, 34], несмотря на появление молекулярных методов и коммерческих наборов для идентификации BCG [23, 30]. В России оценочная частота осложнений вакцинации BCG (на 100 тыс. иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М) снизилась с 35,3 в 2005 г. до 11,2 в 2013 г.; за период 2005-2012 гг. усредненная частота

БЦЖ-оститов, которые чаще встречались у детей в возрасте восемнадцати с половиной месяцев, составила 3,5 [10].

Для стандартизации изготовления вакцины и предотвращения побочных реакций, связанных с вакцинацией, приняты международные требования ВОЗ к производству и контролю качества, включая генетическую характеристику стабильности 6 участков генома (определяют методом полимеразной цепной реакции) эталонных штаммов BCG (Danish 1331, Tokyo 172-1, Moreau RJ, Russian BCG-1), используемых для изготовления и глобального распространения вакцин, а также ПС и коммерческих партий [16].

В последнее десятилетие для характеристики штаммов BCG, ПС и серий вакцин стали использовать данные их полногеномного секвенирования (whole-genome sequencing, WGS) [6, 13, 19, 22, 24, 26, 27, 32, 33], однако анализ генома клинических изолятов BCG, полученных от вакцинированных с проявлениями поствакцинальных осложнений, представлен лишь в единичных публикациях [20, 21].

Цель исследования: сравнительный анализ полногеномных последовательностей *M. bovis* BCG-1 (Russia) ПС 361 «ш» и дочерних изолятов, полученных от детей с проявлениями БЦЖ-остита.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование одобрено независимым комитетом по этике ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ (протокол № 17/12-2017, 18.12.2017 г.). Изучены медицинские карты и данные прививочного анамнеза детей, проходивших хирургическое лечение в клинике детской хирургии и ортопедии института в 2006-2016 гг. по поводу БЦЖ-остита. Определение случая «БЦЖ-остит» включало: 1) данные гистологического исследования (наличие грануляционной ткани с казеозным некрозом в образцах биопсии; 2) наличие культур микобактерий, выделенных из образцов ткани на среде Левенштейна – Йенсена, если они были идентифицированы как *M. bovis* BCG с использованием GenoType MTBC (Hain Lifescience, Германия) и других молекулярно-генетических методов – сполиготипирования [17] и MIRU-VNTR-типирования по 12 локусам MIRU [28]. Принадлежность изолята к сполиготипу и MIRU-типу устанавливали согласно международной базе данных SITVIT_WEB (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/). Чувствительность к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу и пиразинамиду культур *M. bovis* BCG оценивали общепринятыми методами. Культуры *M. bovis* BCG и их геномную ДНК [32] хранили при -18°C. Полногеномное секвенирование (WGS) парно-концевых (paired-end) библиотек проводили на платформе MiSeq (Illumina, San Diego,

СА, USA). Среднее число прочтений, покрывающих одну позицию в последовательности, превышало 20х. Биоинформационный анализ чтений (raw reads) с прибора, картированных на геном *M. bovis* BCG-1 (Russia) (GenBank NCBI CP013741) рабочего посевного банка 368 «щ» (используется для приготовления вакцины БЦЖ с 2008 г. по настоящее время НПО «Микроген») [6, 26], проводили с помощью программного обеспечения и инструментов FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>), Trimmomatic, GATK версии 4.1.1.0; эффекты вариантов и их предполагаемое влияние были предсказаны с использованием программного обеспечения SnpEff (версия 4.3Т) на основе аннотаций GFF3 *M. bovis* BCG-1 (Russia) (GenBank: CP013741), как подробно описано в литературе [21]. Для сравнительного геномного анализа использовали инструмент BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), платформы PATRIC 3.6.2 (<https://www.patricbrc.org/view/Taxonomy/1763>), UniProt (<https://www.uniprot.org/>) и портал MycoBrowser (<https://mycobrowser.epfl.ch>). Ген *pncA* клинических изолятов BCG исследовали на наличие мутаций устойчивости к пиразинамиду [35]. Необработанные данные секвенирования (raw reads) BCG-1 (Russia) ПС 361 «ш» и клинических изолятов BCG доступны в архиве считывания последовательностей NCBI (SRA): BioProject “Whole-genome sequence variation of *Mycobacterium bovis* BCG-I (Russia) vaccine substrain” (Accession: PRJNA523499).

Результаты исследования

Проведен анализ случаев БЦЖ-остита у детей, однократно вакцинированных после рождения различными сериями вакцины, полученными на основе BCG-1 (Russia) ПС 361 «ш». В 5 из 6 случаев локальные костные поражения появлялись в возрасте до 5 лет, а самое позднее проявление БЦЖ-остита наблюдали у пациентки в возрасте 14 лет (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с БЦЖ-оститами, однократно иммунизированных после рождения вакциной БЦЖ

Table 1. Characteristics of BCG osteitis patients vaccinated with BCG once after birth

Пациент / пол	Дата рождения, мес./год	Серия вакцины БЦЖ*	Локализация костных поражений	Возраст пациента в момент хирургического вмешательства	Номер дочернего изолята БЦЖ
1/м	07/2006	621	1-я плюсневая кость правой стопы	9 месяцев	1986
2/ж	03/2002	281	8-е ребро слева	14 лет	2925
3/ж	12/2004	437	правая пяточная кость	2 года 6 месяцев	4159
4/м	04/2006	615	2-я пястная кость левой кисти	1 год 5 месяцев	5075
5/м	12/2004	725	проксимальный эпифиз правой большеберцовой кости	4 года 9 месяцев	5340
6/м	06/2005	567	дистальный метафиз левой плечевой кости	1 год 3 месяца	5448

Примечание: * – производство филиала «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» на основе ПС 361 «ш» вакцинного штамма *M. bovis* BCG-1 (Russia) № 700001 [4, 20]

Все клинические изоляты BCG были чувствительны к стрептомицину, изониазиду, рифампицину и этамбутолу, имели сполиготип SIT482 *M. bovis* и свойственный российскому штамму вакцины числовой профиль MIRU 222324253322 (MIT5, согласно SITVIT_WEB), содержавший два tandemных повтора в локусе MIRU4. Устойчивость изолятов BCG к пиразинамиду была обусловлена типичной мутацией His57Asp в гене *pncA* (Rv2043c), ассоциированной с высоким уровнем природной устойчивости *M. bovis*, включая штаммы BCG [35].

Инструменты биоинформатики позволили оценить генетические связи ПС 361 «ш», используемой для производства коммерческих серий вакцины в России с 2002 по 2007 г. [5], и дочерних изолятов БЦЖ. Сопоставление необработанных ридов (чтений) ПС 361 «ш» и 6 дочерних изолятов с эталонным геномом *M. bovis* BCG-1 (Russia) рабочего посевного банка ПС 368 «щ» (GenBank: CP013741) выявило 2 синонимических и 6 несинонимических однонуклеотидных замен в 8 кодирующих последовательностях (генах) (табл. 2). Как видно из табл. 2, исходная популяция ПС 361 «ш» оказалась гетерогенной с различными пропорциями вариантов в ридах, охватывающих 7 кодирующих последовательностей.

Синонимическая замена, не влияющая на функцию гена орнитин-аминотрансферазы (*rocD1*), была обнаружена в геноме ПС 361 «ш» (около 1/3 ридов), но отсутствовала у дочерних изолятов. Вместе с тем ПС 361 «ш» имела ряд несинонимических замен (оказывающих умеренный эффект на функции генов), которые были унаследованы дочерними изолятами 2925 и 5448. Подобные замены в генах *eccD5*, *eccA5*, *ppt1* и *ppsC* приводили к замене аминокислот в кодируемых белках: ESX-5 (интегрированный мембранный белок EccD и AAA-АТР-аза) бактериальной системы секреции VII типа, долихол-фосфат-маннозилтрансфераза и протеаза соответственно (табл. 2). Эти белки участвуют в жизненно важных процессах, затрагивающих метаболизм, дыхание и построение клеточной стенки (моди-

Таблица 2. Варианты однонуклеотидных замен*, выявленные в генах ПС 361 «ш» BCG-1 (Russia) и дочерних изолятов БЦЖ в сравнении с референс-последовательностью BCG-1 (Russia) (GenBank: CP013741)

Table 2. Variants of single-nucleotide substitutions* identified in the PS 361 “sch” BCG-1 genes (Russia) and BCG daughter isolates in comparison with the reference sequence BCG-1 (Russia) (GenBank: CP013741)

Референс-ген (BOVR)	Наименование гена	Замена в кодоне	ПС 361	1986	2925	4159	5075	5340	5448	Замена аминокислоты	Продукт гена
03020	-	121C > T	C	C	C	C	C	T 0,37*	C	Ala41Thr	PE-PGRS family protein PE_PGRS7
08645	ppsC	2004A >G	G 0,42	A	G 1,0	A	A	A	A	Val668Val	polyketide synthase**
08855	сусА	1115A > G	G 0,18	A	A	A	A	A	G 1,0	Leu372Pro	amino acid transporter
09330	eccD5	982G > A	A 0,40	G	A 0,96	G	G	G	A 1,0	Ala328Thr	type VII secretion integral membrane protein EccD**
09345	eccA5	128T > C	C 0,33	T	C 1,0	T	T	T	C 1,0	Ile43Thr	type VII secretion AAA-ATPase EccA**
10615	ppm1	587C > T	T 0,18	C	T 1,0	C	C	C	T 1,0	Gly196Asp	dolichol-phosphate mannosyltransferase
12050	rocD1	78C > A	A 0,29	C	C	C	C	C	C	Leu26Leu	ornithine aminotransferase
13820	-	755C >T	T 0,54	C	T 1,0	C	C	C	T 0,89	Ala252Val	protease

Примечание: * – варианты последовательностей представлены как отношение числа ридов, несущих замену в кодоне, к числу всех ридов, ** – фактор вирулентности

фикация и биосинтез липопротеинов) [15]. Важно отметить, что продукт гена *ppsC* и белки системы секреции VII типа, необходимые для транспорта субстратов через оболочку микобактериальных клеток, рассматривают в качестве факторов вирулентности микобактерий *in vivo* [14, 15]. При этом у дочерних изолятов замены в упомянутых генах определялись в более высоких пропорциях ридов (до 100%), что свидетельствует о возможной селекции и аккумуляции определенных генетических вариантов как в процессе наработки серий вакцины, так и в организме вакцинированного.

Полученные данные подтверждают тесную генетическую связь между ПС 361 «ш» и дочерними изолятами 2925 и 5448, которые были получены в разные годы от больных БЦЖ-оститом (табл. 1) и отличались друг от друга лишь полиморфизмами в генах *сусА* и *ppsC*, кодирующих белок-переносчик аминокислот и поликетидсинтазу соответственно (табл. 2). Изолят БЦЖ 2925 14-летней пациентки (2) содержал синонимическую и четыре несинонимических замены, присущих родительской ПС 361 «ш» (табл. 2). Примечательно, что столь длительный период выживания вакцины БЦЖ в организме человека без существенных изменений ее генома (штамм-специфических мутаций) представляется уникальным. В заключении о причинах осложнения иммунизации БЦЖ у данной пациентки указаны индивидуальные особенности иммунной системы ребенка.

Специфическая несинонимическая замена в гене белка PE_PGRS7 семейства PE-PGRS, с неясной

ролью в антигенной изменчивости и взаимодействии бактерий с иммунной системой хозяина, была обнаружена лишь у изолята 5340 (38% ридов). Интересно, что в геномах изолятов 1986, 4159 и 5075 однонуклеотидные полиморфизмы, в том числе присущие ПС 361 «ш», ни в одной из полиморфных кодирующих последовательностей не обнаружены (табл. 2).

Заключение

ПС 361 «ш» BCG-1 (Russia) была гетерогенна по 7 кодирующим последовательностям с различным соотношением однонуклеотидных замен, унаследованных 2 из 6 дочерних изолятов БЦЖ. При этом полиморфизмы не нарушали стабильность генома и жизнеспособность вакцины БЦЖ при длительном существовании *in vivo*. У изолятов БЦЖ 2925 и 5448 отмечена аккумуляция (гипотетически, под давлением отбора в организме вакцинированных) несинонимических замен в 4 из 7 полиморфных генов, включая ассоциированные с вирулентностью микобактерий гены *ppsC*, *eccD5* и *eccA5*. Оценка значения геномных вариаций у изолятов БЦЖ в контексте ассоциации с развитием поствакцинальных оститов требует более подробной информации об иммунном статусе пациентов. Полногеномный анализ производственных штаммов, посевных серий, партий готовой вакцины и дочерних клинических изолятов представляет собой современный подход к пониманию молекулярных основ эффективности и осложнений вакцинации BCG.

Благодарность: авторы благодарят Д. Т. Леви за ценные замечания и плодотворное обсуждение результатов исследования.

Acknowledgments: The authors express their deepest gratitude to D.T. Levy for valuable comments and productive discussion of the study results.

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

- Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // *БИОпрепараты*. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.
- Аксенова В. А., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации // *Пробл. туб.* – 2007. – № 1. – С. 9-12.
- Александрова Н. В., Леви Д. Т., Рухамина М.Л., Подлипаева И.В. Аттестация посевного материала для производства вакцины БЦЖ // *Туб. и болезни легких*. – 2014. – № 8. – С. 8-10.
- Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Козлов И. Г., Кудлай Д. А., Продеус А. П., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. – Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. DOI: 10.17513/np.438.
- Леви Д. Т., Обухов Ю. И., Александрова Н. В., Волкова Р. А., Эльберт Е. В., Альварес-Фигероа М. В., Прокопенко А. В., Луданный Р. И. Оценка подлинности и стабильности вакцины БЦЖ методом мультиплексной ПЦР // *БИОпрепараты*. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 49-54.
- Отрашевская Е. В., Винокурова В. Н., Шитиков Е. А., Сотникова Е. А., Перевышина Т. А., Колченко С. А., Бутусова Т. Б., Кострюкова Е. С., Ильина Е. Н., Игнатьев Г. М. Изучение генетической стабильности субштамма *M. bovis* BCG-1 (Russia) в процессе производства вакцины БЦЖ // *Журн. микробиол.* – 2018. – № 2. – С. 58-67.
- Пасечник О. А., Плеханова М. А., Цыганкова Е. А., Шахова Т. А. Эффективность и безопасность противотуберкулезной вакцинации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2014. – Т. 79, № 6. – С. 83-89.
- Потапова Ю. С., Оттен Т. Ф., Малярова Е. Ю., Вишневский Б. И. Бактериологическая диагностика и идентификация возбудителей BCG-оститов у детей // *Туб. и болезни легких*. – 2011. – № 7. – С. 24-29.
- Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Кудлай Д. А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М // *Туб. и болезни легких*. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 27-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>.
- Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Стерликов С. А. Эпидемиология и мониторинг осложнений после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М в Российской Федерации // *Медицинский альманах*. – 2019. – Т. 60, № 3-4. – С. 56-60. <http://doi.org/10.21145/2499-9954-2019-3-56-60>.
- Abdallah A., Hill-Cawthorne G., Otto T., Coll F., Guerra-Assunção J., Gao G., Naeem R., Ansari H., Malas T., Adroub S., Verboom T., Ummels R., Zhang H., Panigrahi A., McNERney R., Brosch R., Clark T., Behr M., Bitter W., Pain A. Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 15443. <https://doi.org/10.1038/srep15443>.
- Behr M. BCG – different strains, different vaccines? // *Lancet Infect. Dis.* – 2002. – № 2. – P. 86-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00182-2).
- Borgers K., Ou J., Zheng P., Tiels P., Van Hecke A., Plets E., Michielsens G., Festjens N., Callewaert N., Lin Y. Reference genome and comparative genome analysis for the WHO reference strain for *Mycobacterium bovis* BCG Danish, the present tuberculosis vaccine // *BMC Genomics*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 561. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5909-5>.
- Bottai D., Di Luca M., Majlessi L., Frigui W., Simeone R., Sayes F., Bitter W., Brennan M., Leclerc C., Batoni G., Campa M., Brosch R., Esin S. Disruption of the ESX-5 system of *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of PPE protein secretion, reduction of cell wall integrity and strong attenuation // *Mol. Microbiol.* – 2012. – Vol. 83, № 6. – P. 1195-1209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.08001.x>.
- Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W., Valenti S., Duthoy S., Lacroix S., Garcia-Pelayo C., Inwald J., Golby P., Nuñez Garcia J., Hewinson R., Behr M., Quail M., Churcher C., Barrell B., Parkhill J., Cole S. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104, № 13. – P. 5596-5601. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700869104>.
- Dagg B., Hockley J., Rigsby P., Ho M. The establishment of sub-strain specific WHO Reference Reagents for BCG vaccine // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 48. – P. 6390-6395. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.065>.
- Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., van Embden J.
- Aksenova V. A., Levi D. T., Aleksandrova N. V., Kudlay D. A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *BIOpreparaty*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)
- Aksenova V. A., Mushkin A. Yu., Kovalenko K. N. BCG-ostitis in children: epidemiological rates of some regions of Russia. *Probl. Tub.*, 2007, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)
- Aleksandrova N. V., Levi D. T., Rukhamina M. L., Podlipaeva I. V. Certification of seed materials for the production of BCG vaccine. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 8-10. (In Russ.)
- Kozlov V. A., Savchenko A. A., Kudryavtsev I. V., Kozlov I. G., Kudlay D. A., Prodeus A. P., Borisov A. G. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438.
- Levi D. T., Obukhov Yu. I., Aleksandrova N. V., Volkova R. A., Elbert E. V., Alvares-Figeroa M. V., Prokopenko A. V., Ludanny R. I. Evaluation of the authenticity and stability of the BCG vaccine by multiplex PCR. *BIOpreparaty*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 49-54. (In Russ.)
- Otrashevskaya E. V., Vinokurova V. N., Shitikov E. A., Sotnikova E. A., Perevyshina T. A., Kolchenko S. A., Butusova T. B., Kostryukova E. S., Ilyina E. N., Ignatiev G. M. Study of the genetic stability of the *M. bovis* BCG-1 (Russia) sub-strain during the production of BCG vaccine. *Journ. Mikrobiol.*, 2018, no. 2, pp. 58-67. (In Russ.)
- Pasechnik O. A., Plekhanova M. A., Tsygankova E. A., Shakhova T. A. Efficacy and safety of anti-tuberculosis vaccination. *Epidemiologiya i Vaktsionoprophilaktika*, 2014, vol. 79, no. 6, pp. 83-89. (In Russ.)
- Potapova Yu. S., Otten T. F., Malyarova E. Yu., Vishnevskiy B. I. Bacteriological diagnosis and identification of BCG osteitis pathogens in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 7, pp. 24-29. (In Russ.)
- Sevostyanova T. A., Aksenova V. A., Kudlay D. A. Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 27-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>.
- Sevostyanova T. A., Aksyonova V. A., Sterlikov S. A. Epidemiology and monitoring of complications after BCG / BCG-M immunization in the Russian Federation. *Meditinskii Almanakh*, 2019, vol. 60, no. 3-4, pp. 56-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21145/2499-9954-2019-3-56-60>.
- Abdallah A., Hill-Cawthorne G., Otto T., Coll F., Guerra-Assunção J., Gao G., Naeem R., Ansari H., Malas T., Adroub S., Verboom T., Ummels R., Zhang H., Panigrahi A., McNERney R., Brosch R., Clark T., Behr M., Bitter W., Pain A. Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations. *Sci. Rep.*, 2015, no. 5, pp. 15443. <https://doi.org/10.1038/srep15443>.
- Behr M. BCG – different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis.*, 2002, no. 2, pp. 86-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00182-2).
- Borgers K., Ou J., Zheng P., Tiels P., Van Hecke A., Plets E., Michielsens G., Festjens N., Callewaert N., Lin Y. Reference genome and comparative genome analysis for the WHO reference strain for *Mycobacterium bovis* BCG Danish, the present tuberculosis vaccine. *BMC Genomics*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 561. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5909-5>.
- Bottai D., Di Luca M., Majlessi L., Frigui W., Simeone R., Sayes F., Bitter W., Brennan M., Leclerc C., Batoni G., Campa M., Brosch R., Esin S. Disruption of the ESX-5 system of *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of PPE protein secretion, reduction of cell wall integrity and strong attenuation. *Mol. Microbiol.*, 2012, vol. 83, no. 6, pp. 1195-1209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.08001.x>.
- Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W., Valenti S., Duthoy S., Lacroix S., Garcia-Pelayo C., Inwald J., Golby P., Nuñez Garcia J., Hewinson R., Behr M., Quail M., Churcher C., Barrell B., Parkhill J., Cole S. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 13, pp. 5596-5601. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700869104>.
- Dagg B., Hockley J., Rigsby P., Ho M. The establishment of sub-strain specific WHO Reference Reagents for BCG vaccine. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 48, pp. 6390-6395. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.065>.
- Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., van Embden J.

- Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – № 35. – P. 907-914.
18. Lin W., Chiu N., Lee P., Huang A., Huang F., Chi H., Huangad D., Chan P. Management of *Bacillus Calmette-Guérin* osteomyelitis/osteitis in immunocompetent children – A systematic review // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 36. – P. 4391-4397. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.039>.
19. Ludannyy R., Alvarez Figueroa M., Levi D., Markelov M., Dedkov V., Aleksandrova N., Shipulin G. Whole-genome sequence of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) // *Genome Announc.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. e01320-15. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01320-15>.
20. Modipane L., Reva O., Magazi B., Antiabong J., Osei Sekyere J., Mbelle N. Phylogenomic and epidemiological insights into two clinical *Mycobacterium bovis* BCG strains circulating in South Africa // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 87. – P. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.010>.
21. Narvskaya O., Starkova D., Levi D., Alexandrova N., Molchanov V., Chernyaeva E., Vyazovaya A., Mushkin A., Zhuravlev V., Solovieva N., Vishnevskiy B., Mokrousov I. First insight into the whole-genome sequence variations in *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) vaccine seed lots and their progeny clinical isolates from children with BCG-induced adverse events // *BMC Genomics*. – 2020. – № 21. – P. 567. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06973-5>.
22. Pan Y., Yang X., Duan J., Lu N., Leung A., Tran V., Hu Y., Wu N., Liu D., Wang Z., Yu X., Chen C., Zhang Y., Wan K., Liu J., Zhu B. Whole-genome sequences of four *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains // *J. Bacteriol.* – 2011. – Vol. 193. – P. 3152-3153. <https://doi.org/10.1128/JB.00405-11>.
23. Richter E., Weizenegger M., Rüsche-Gerdes S., Niemann S. Evaluation of genotype MTBC assay for differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 2672-2675. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2672-2675.2003>.
24. Seki M., Honda I., Fujita I., Yano I., Yamamoto S., Koyama A. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tokyo 172: A comparative study of BCG vaccine sub strains // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, № 11. – P. 1710-1716. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.034>.
25. Seki M., Udagawa T., Sugawara I., Iwama K., Honda I., Fujita I., Hashimoto A., Yano I., Yamamoto S. The effect of passages during Japanese BCG vaccine production on genetic stability and protective efficacy // *Vaccine*. – 2012. – № 30. – P. 1460-1464. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.101>.
26. Sotnikova E., Shitikov E., Malakhova M., Kostryukova E., Ilina E., Otrasheskaya A., Ignatyev M., Vinokurova N., Gorbachyov V. Complete genome sequence of *Mycobacterium bovis* strain BCG-1 (Russia) // *Genome Announc.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. e00182-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00182-16>.
27. Stefanova T. Quality control and safety assessment of BCG vaccines in the post-genomic era // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* – 2014. – № 28. – P. 387-391. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.927200>.
28. Supply P., Lesjea, S., Savine E., Kremer K., van Soolingen D., Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 39, № 10. – P. 3563-3571. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3563-3571.2001>.
29. Trunz B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness // *Lancet*. – 2006. – № 367. – P. 1173-1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68507-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3).
30. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: Recommendations for a standardized methodology // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31, № 2. – P. 406-409.
31. Venkataraman A., Yusuff M., Liebeschuetz S., Riddell A., Prendergast A. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 41. – P. 5470-5474. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.103>.
32. Voronina O., Kunda M., Aksenova E., Semenov A., Ryzhova N., Lunin V., Gintsburg A. Mosaic structure of *Mycobacterium bovis* BCG genomes as a representation of phage sequences' mobility // *BMC Genomics*. – 2016. – № 17. – P. 1009. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3355-1>.
33. Wada T., Maruyama F., Iwamoto T., Maeda S., Yamamoto T., Nakagawa I., Yamamoto S., Ohara N. Deep sequencing analysis of the heterogeneity of seed and commercial lots of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tuberculosis vaccine sub strain Tokyo-172 // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 17827. <https://doi.org/10.1038/srep17827>.
34. Wansaula Z., Wortham J., Mindra G., Haddad M., Salinas J., Ashkin D., Morris S., Grant G., Ghosh S., Langeret A. Bacillus Calmette-Guérin cases reported to the national tuberculosis surveillance system, United States, Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, no. 35, pp. 907-914.
18. Lin W., Chiu N., Lee P., Huang A., Huang F., Chi H., Huangad D., Chan P. Management of *Bacillus Calmette-Guérin* osteomyelitis/osteitis in immunocompetent children – A systematic review. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 36, pp. 4391-4397. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.039>.
19. Ludannyy R., Alvarez Figueroa M., Levi D., Markelov M., Dedkov V., Aleksandrova N., Shipulin G. Whole-genome sequence of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia). *Genome Announc.*, 2015, vol. 3, no. 6, pp. e01320-15. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01320-15>.
20. Modipane L., Reva O., Magazi B., Antiabong J., Osei Sekyere J., Mbelle N. Phylogenomic and epidemiological insights into two clinical *Mycobacterium bovis* BCG strains circulating in South Africa. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 87, pp. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.010>.
21. Narvskaya O., Starkova D., Levi D., Alexandrova N., Molchanov V., Chernyaeva E., Vyazovaya A., Mushkin A., Zhuravlev V., Solovieva N., Vishnevskiy B., Mokrousov I. First insight into the whole-genome sequence variations in *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) vaccine seed lots and their progeny clinical isolates from children with BCG-induced adverse events. *BMC Genomics*, 2020, no. 21, pp. 567. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06973-5>.
22. Pan Y., Yang X., Duan J., Lu N., Leung A., Tran V., Hu Y., Wu N., Liu D., Wang Z., Yu X., Chen C., Zhang Y., Wan K., Liu J., Zhu B. Whole-genome sequences of four *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains. *J. Bacteriol.*, 2011, vol. 193, pp. 3152-3153. <https://doi.org/10.1128/JB.00405-11>.
23. Richter E., Weizenegger M., Rüsche-Gerdes S., Niemann S. Evaluation of genotype MTBC assay for differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 6, pp. 2672-2675. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2672-2675.2003>.
24. Seki M., Honda I., Fujita I., Yano I., Yamamoto S., Koyama A. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tokyo 172: A comparative study of BCG vaccine sub strains. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 11, pp. 1710-1716. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.034>.
25. Seki M., Udagawa T., Sugawara I., Iwama K., Honda I., Fujita I., Hashimoto A., Yano I., Yamamoto S. The effect of passages during Japanese BCG vaccine production on genetic stability and protective efficacy. *Vaccine*, 2012, no. 30, pp. 1460-1464. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.101>.
26. Sotnikova E., Shitikov E., Malakhova M., Kostryukova E., Ilina E., Otrasheskaya A., Ignatyev M., Vinokurova N., Gorbachyov V. Complete genome sequence of *Mycobacterium bovis* strain BCG-1 (Russia). *Genome Announc.*, 2016, vol. 4, no. 2, pp. e00182-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00182-16>.
27. Stefanova T. Quality control and safety assessment of BCG vaccines in the post-genomic era. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.*, 2014, no. 28, pp. 387-391. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.927200>.
28. Supply P., Lesjea, S., Savine E., Kremer K., van Soolingen D., Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3563-3571. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3563-3571.2001>.
29. Trunz B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, no. 367, pp. 1173-1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68507-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3).
30. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: Recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, no. 2, pp. 406-409.
31. Venkataraman A., Yusuff M., Liebeschuetz S., Riddell A., Prendergast A. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 41, pp. 5470-5474. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.103>.
32. Voronina O., Kunda M., Aksenova E., Semenov A., Ryzhova N., Lunin V., Gintsburg A. Mosaic structure of *Mycobacterium bovis* BCG genomes as a representation of phage sequences' mobility. *BMC Genomics*, 2016, no. 17, pp. 1009. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3355-1>.
33. Wada T., Maruyama F., Iwamoto T., Maeda S., Yamamoto T., Nakagawa I., Yamamoto S., Ohara N. Deep sequencing analysis of the heterogeneity of seed and commercial lots of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tuberculosis vaccine sub strain Tokyo-172. *Sci. Rep.*, 2015, no. 5, pp. 17827. <https://doi.org/10.1038/srep17827>.
34. Wansaula Z., Wortham J., Mindra G., Haddad M., Salinas J., Ashkin D., Morris S., Grant G., Ghosh S., Langeret A. Bacillus Calmette-Guérin cases reported to the national tuberculosis surveillance system, United States,

2004-2015 // Emerg. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 451-456. <https://doi.org/10.3201/EID2503.180686>.

35. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. World Health Organization. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>.
36. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. – 2018. – Vol. 93, № 08. – P. 7396. <https://www.who.int/wer/2018/wer9308/en/>.

2004-2015. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 451-456. <https://doi.org/10.3201/EID2503.180686>.

35. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. World Health Organization. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>.
36. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. 2018, vol. 93, no. 08, pp. 7396. <https://www.who.int/wer/2018/wer9308/en/>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера»,
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
Тел.: + 7 (812) 233-21-49.

Нарвская Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии
и эволюционной генетики.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

Вязовая Анна Александровна

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

Старкова Дарья Андреевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии
и эволюционной генетики.
E-mail: dariastarkova13@gmail.com

Мокроусов Игорь Владиславович

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

ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.

Журавлев Вячеслав Юрьевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
координатор направления «Лабораторная диагностика».
Тел.: + 7 (812) 775-75-50.
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Мушкин Александр Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник, координатор направления «Внегочечный
туберкулёз», руководитель клиники детской хирургии и
ортопедии.
Тел.: + 7 (812) 775-75-55.
E-mail: aymushkin@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Olga V. Narvskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: onarvskaya@gmail.com

Anna A. Vyazovaya

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

Darya A. Starkova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: dariastarkova13@gmail.com

Igor V. Mokrousov

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

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
32, Polytechnicheskaya St.,
St. Petersburg, 194064.

Vyacheslav Yu. Zhuravlev

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,
Coordinator of Laboratory Diagnostics Unit.
Phone: 7 (812) 775-75-50.
Email: jouravlev-slava@mail.ru

Aleksandr Yu. Mushkin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Senior Researcher,
Coordinator of Extrapulmonary Tuberculosis Unit,
Head of Children Surgery and Orthopedics Clinic.
Phone: +7 (812) 775-75-55.
Email: aymushkin@mail.ru

ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.
- В состав включен витамин В₆¹.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².
- Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.
- Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях



Анализ связи полиморфизма гена *socs5* с аллергической бронхиальной астмой и уровнем ее контроля

И. И. ЧЕРКАШИНА¹, А. Б. АВЕРЬЯНОВ¹, С. Ю. НИКУЛИНА¹, В. Н. МАКСИМОВ²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

²НИИТПМ – филиал Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* у больных аллергической бронхиальной астмой (БА) и оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма с различным уровнем контроля этого заболевания.

Материалы и методы. Субъектами исследования были 179 человек европеоидного происхождения с подтвержденным диагнозом аллергической БА. Диагноз, степень тяжести, уровень контроля за заболеванием устанавливали в соответствии с рекомендациями GINA. Группа сравнения – практически здоровые индивиды ($n = 217$).

Результаты исследования. При исследовании rs6737848 гена *socs5* выявлены статистически значимые различия частот генотипов и аллелей в группе больных аллергической БА по сравнению с группой здоровых лиц. Среди больных аллергической БА преобладала частота генотипа CC и аллеля C. Носители генотипа CG и аллеля G встречались чаще среди здоровых лиц, чем среди больных аллергической БА. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* показал статистически значимое преобладание генотипа CC и аллеля C в выборке больных аллергической астмой с контролируемым и частично контролируемым течением.

Заключение. CC и аллель C гена *socs5* можно рассматривать у женщин как генетический фактор риска развития аллергической БА и прогностический маркер контролируемого и частично контролируемого уровня заболевания. Генотип CG и аллель G гена *socs5* оказывают условно протективное влияние в отношении развития аллергической БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, уровень контроля, однонуклеотидный полиморфизм генов, rs6737848 гена *socs5*

Для цитирования: Черкашина И. И., Аверьянов А. Б., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Анализ связи полиморфизма гена *socs5* с аллергической бронхиальной астмой и уровнем ее контроля // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>

Analysis of association of *socs5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control

I. I. CHERKASHINA¹, A. B. AVERYANOV¹, S. YU. NIKULINA¹, V. N. MAKSIMOV²

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Institute of Internal and Preventive Medicine, the Branch of Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the frequency of genotypes and alleles of the rs6737848 polymorphism of the *socs5* gene in patients with allergic bronchial asthma (BA) and to assess the association of this polymorphism with different levels of control over this disease.

Subjects and methods. 179 people of the Caucasian race were the subjects of the study, and they all had the confirmed diagnosis of allergic asthma. The diagnosis, severity, and level of disease control were assessed in accordance with the GINA recommendations. The comparison group included apparently healthy individuals ($n = 217$).

Results. The study of rs6737848 of the *socs5* gene revealed statistically significant differences in the frequencies of genotypes and alleles in the group of patients with allergic asthma versus the group of healthy individuals. Among patients with allergic asthma, the frequency of the CC genotype and C allele was the highest. Carriers of the CG genotype and G allele prevailed among healthy individuals versus allergic asthma patients. Analysis of frequency distribution of genotypes and alleles of the rs6737848 polymorphism of the *socs5* gene showed statistically significant predominance of the CC genotype and C allele in the sample of patients with allergic asthma that was fully or partially controlled.

Conclusion. In women, the CC genotype and allele C of the *socs5* gene can be considered as a genetic risk factor for the development of allergic asthma and a prognostic marker of controlled and partially controlled course of the disease. The CG genotype and G allele of the *socs5* gene have a conditionally protective effect on the development of allergic asthma.

Key words: bronchial asthma, control level, single nucleotide gene polymorphism, rs6737848 of the *socs5* gene

For citations: Cherkashina I. I., Averyanov A. B., Nikulina S. Yu., Maksimov V. N. Analysis of association of *socs5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 14-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>

Для корреспонденции:

Черкашина Ирина Ивановна
E-mail: cherkashina@list.ru

Correspondence:

Irina I. Cherkashina
Email: cherkashina@list.ru

Бронхиальная астма (БА) остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [1, 21]. Согласно эпидемиологическим данным, в РФ распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [18], а среди детей и

подростков – около 10% [2, 8]. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на терапию, достигая контроля заболевания. Однако 20-30% больных могут быть рефрактерны к традиционной терапии [2].

БА признана классическим примером мультифакториального заболевания. Это означает, что она развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности человека. Постоянный прирост заболеваемости БА во всем мире делает актуальными исследования по изучению генетических факторов, способствующих формированию этого заболевания [21]. На сегодняшний день описана роль множества генов в развитии БА [7, 10, 11]. Известно, что существуют гены, отвечающие только за предрасположенность к астме, есть гены, отвечающие только за тяжесть течения болезни [9]. Генетические факторы риска развития БА могут влиять на фенотип заболевания и степень контроля его течения [3, 14–16]. Предполагается, что степень контроля заболевания является генно-опосредованным процессом и во многом зависит от наличия того или иного аллельного варианта в генах медиаторов, участвующих в патогенезе БА [15].

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА, относительно мало изученным остается ген супрессора цитокиновых сигналов 5-го типа (*socs5*) [12]. Ген *socs5* расположен на коротком плече 2-й хромосомы, локус 21 (2p21) кодирует белок SOCS5, который содержит в себе SH2-домен и SOCS BOX-домен. Белок SOCS5 входит в семейство супрессоров цитокиновых сигналов (SOCS), известных также как белковое семейство STAT-индуцированных (STAT) ингибиторов (SSI). В свою очередь, представители семейства SOCS известны как цитокин-индуцируемые негативные регуляторы передачи сигналов цитокинов [20]. Их участие в регуляции функционирования иммунной системы и роль в патогенезе других иммуноопосредованных заболеваний дали основание предполагать вклад генов семейства *socs* в предрасположенность к БА [12]. Механизм вовлеченности *socs5* в развитие БА неясен, однако существует мнение, что белок SOCS5 участвует в Th1-/Th2-клеточной дифференцировке и влияет на баланс Th1-/Th2-клеток. При этом SOCS5 является потенциальным регулятором сигнального каскада IL-4, так как способен ингибировать Th2-иммунный ответ путем связывания с α -субъединицей рецептора этого цитокина [4]. В интроне гена *socs5* находится ОНП rs6737848, который приводит к замене нуклеотида С нуклеотидом G.

Работ по изучению роли полиморфизма rs6737848 гена *socs5* в формировании предрасположенности к развитию БА крайне мало, и их результаты противоречивы. Так, в исследовании Daegelmann C. et al. (2008) сделано заключение о том, что *socs5* не связан с аллергическим статусом на основании данных отсутствия корреляции экспрессии SOCS5 с аллергической сенсibilизацией у 248 детей [19]. Напротив, Ohshima M., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. (2007) на модели астмы у мышей доказали наличие гиперэкспрессии SOCS5, связан-

ной с повышением уровня экспрессии IL-5 и IL-13 в бронхолегочном лаваже, эозинофилией и повышенной бронхолегочной реактивностью [22]. При этом авторы предположили, что гиперэкспрессия SOCS5 не ингибирует Th2-иммунный ответ и способствует поддержанию симптомов астмы в модели *in vivo*. Салтыковой И. В. и др. (2013) впервые в РФ установлена ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *socs5* с БА [12]. При этом авторы предположили, что *socs5* реализует свой вклад в развитие БА независимо от IgE-опосредованных механизмов поддержания аллергического воспаления, так как в исследовании не показана ассоциация полиморфизма гена *socs5* с уровнем общего IgE [12, 23].

Учитывая немногочисленные и противоречивые сведения об ассоциации rs6737848 гена *socs5* с БА, а также данные литературы о влиянии генетических факторов на степень контроля течения заболевания, представляет интерес изучение полиморфизма rs6737848 гена *socs5* у больных БА жителей г. Красноярска, а также оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма с различным уровнем контроля заболевания.

Цель исследования: анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* у больных аллергической БА и оценка взаимосвязи изучаемого полиморфизма с различным уровнем контроля этого заболевания.

Материалы и методы

Проведено обследование 179 человек с аллергической БА, которые составили группу АБА. Критериями включения были: пациенты европеоидного происхождения, проживающие в г. Красноярске, с подтвержденным диагнозом аллергической БА; способные выполнять необходимые процедуры обследования и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили: наличие у пациентов, кроме аллергической БА, любых других хронических и острых заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, туберкулез, пневмония и др.) и/или любой тяжелой сочетанной патологии.

Для участия в исследовании все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом КрасГМУ (выписка из протокола № 73/2016 от 16.12.2016 г.).

Набор пациентов в группу АБА проводили на базе пульмонологического отделения Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И. С. Берзона, поликлиники № 3 Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России г. Красноярска в период с 2016 по 2019 г. Верификация диагноза аллергической БА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля БА устанавливались

в соответствии с федеральными стандартами и международными согласительными документами [17, 21].

В качестве группы сравнения (ГС) была взята выборка из здоровых жителей Октябрьского района г. Новосибирска, обследованных в рамках международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Данные генотипирования предоставил ФГБНУ «НИИТПМ» (г. Новосибирск) в рамках договора о сотрудничестве.

В группе АБА из 179 пациентов диагноз у 169 был установлен ранее, о чем свидетельствовала представленная медицинская документация, у 10 – диагноз был установлен впервые. Медиана возраста в группе составила 37 [24,00-48,00] лет, среди 61 мужчины – 28 [20,00-41,00] лет и среди 118 женщин – 41 [27,00-49,00] год. Медиана давности заболевания – 7 [4,00; 14,00] лет.

В ГС было 217 человек, медиана возраста – 25 [24,00-45,00] лет, среди 107 мужчин – 25 [21,00-53,00] лет и среди 110 женщин – 42 [24,00-45,00] года.

По полу и возрасту пациентов группы АБА и ГС были сравнимы.

В группе АБА было следующее распределение по тяжести течения БА: легкое – у 116 (68,2%) пациентов, среднетяжелое – у 45 (26,6%), тяжелое – у 8 (4,7%).

Так как у 10 пациентов диагноз БА был установлен впервые, то уровень контроля БА во время первичного осмотра для них не выставлен. У остальных 169 пациентов распределение по уровню контроля БА было следующим: у 71 (42,0%) – контролируемая БА, у 57 (33,7%) – частично контролируемая БА, у 41 (24,3%) – неконтролируемая БА. У 35 больных группы АБА на момент первичного осмотра имелось обострение БА, из них у 15 (42,9%) – легкой степени тяжести, у 20 (57,1%) – средней степени тяжести. У 33/179 (18,4%) больных группы АБА имелись другие аллергические заболевания: аллергический ринит – у 30/179 (16,8%) пациентов, аллергический дерматит – у 2/179 (1,1%), аллергический конъюнктивит – у 1/179 (0,6%). Также имелись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – у 6/179 (3,4%) пациентов, гипертоническая болезнь – у 21/179 (11,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 3/179 (1,7%).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено на базе российско-итальянской лаборатории медицинской генетики «MAGI» КрасГМУ, а также на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний «Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины» – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в г. Новосибирске.

Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции [13] с применением комплекта реагентов для выделения ДНК (ExtraPhen) (ООО НПФ «АТГ-Биотех», Россия). Перед началом работы приготавливался стоковый раствор протеиназы К. Для этого в пробирку, содержащую 15 мг протеиназы К, добавлялось 750 мкл деионизованной воды, содержимое перемешивалось до полного растворения фермента. Для дальнейшей работы и хранения полученный раствор делили на аликвоты меньшего объема по 20-40 мкл. Затем в полипропиленовую пробирку объемом 1,5 мл добавляли 50 мкл заранее размороженной венозной крови, 50 мкл охлажденной во льду деионизованной воды и перемешивали на вихревом смесителе (Multi-Vortex V-32, bioSan) 3-5 с. Далее в пробирку вносили 100 мкл 2-кратного лизирующего буфера и 4 мкл стокового раствора протеиназы К до итоговой концентрации 200 мкг/мл, после чего перемешивали смесь на вихревом смесителе 3-5 с и инкубировали в термостате при температуре 55°C в течение 1 ч. По истечении 1 ч в пробирку добавляли равный объем (200 мкл) раствора фенол-хлороформа, перемешивали образец на вихревом смесителе 10 с и помещали в центрифугу (Heal Force, Model: Neofuge 13R) при комнатной температуре на 5 мин при скорости 10 000-12 000 об/мин (10 000-13 000 g). Далее в новую полипропиленовую пробирку объемом 1,5 мл вносилась отобранная верхняя (водная) фаза центрифугированного образца и в нее добавлялся равный объем (200 мкл) раствора хлороформа. Далее содержимое пробирки перемешивали на вихревом смесителе 3-5 с и центрифугировали при комнатной температуре в течение 2 мин со скоростью 10 000-12 000 об/мин (10 000-13 000 g). Далее в новую полипропиленовую пробирку объемом 1,5 мл вносили отобранную верхнюю (водную) фазу и к ней добавляли 40 мкл (1/5 объема) раствора ацетата аммония 5М и 720 мкл (3 объема) раствора этанола 96%. Полученная смесь перемешивалась на вихревом смесителе 3-5 с и помещалась на инкубацию при -20°C на 40 мин. После инкубирования образцы центрифугировали при комнатной температуре 15 мин со скоростью 12 000 об/мин (13 000 g). Далее полученный супернатант удаляли, в пробирку вносили 100 мкл раствора этанола 75% и вновь центрифугировали 1 мин при комнатной температуре со скоростью 12 000 об/мин (13 000 g). Полученный супернатант вновь удаляли, осадок подсушивали на воздухе 15 мин, после чего растворяли его в 50 мкл ТЕ-буфера. Качество полученных образцов ДНК проверяли на спектрофотометре (NanoVue Plus). Амплификация необходимого фрагмента исследуемого гена проводилась с помощью набора реактивов для постановки ПЦР («PRIMETECH», Беларусь). Расчет объема смеси, необходимого для требуемого количества проб, производили с учетом погрешности используемых пипеток и, соответственно,

увеличивали объем итоговой смеси на 10% от требуемого количества проб. Для амплификации на 1 пробу (объем 25 мкл) смесь готовили из расчета (в порядке добавления компонентов в пробирку): 15,35 мкл деионизованной воды, 2,5 мкл буфера А 10X, 1 мкл 50 mM MgCl₂, 2 мкл 2,5 mM раствора dNTPs, по 1 мкл прямого и обратного праймеров, в последнюю очередь добавляли 0,15 мкл Taq-полимеразы. Полученную смесь перемешивали с помощью вихревого смесителя 3-5 с при комнатной температуре. Далее смесь разносили в пробирки с добавлением 2 мкл исследуемой ДНК. Полученные образцы перемешивали с помощью вихревого смесителя 3-5 с при комнатной температуре. Для проведения амплификации использовали программируемый термостат (BIOER, Model TC-EA) с функцией «горячая крышка». Условия проведения реакции: 95°C – 5 мин, 95°C – 30 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30 с (35 циклов), 72°C – 7 мин. Полученные образцы после завершения процесса амплификации могли храниться при температуре +4°... +8° С в течение 24-48 ч. Полученные продукты амплификации проверяли методом горизонтального электрофореза с использованием 2%-ного агарозного геля и окраски ZUBER GREEN. После проверки к полученным ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции BstDEI («Сибэнзим», Россия) (сайт узнавания: 5' ...C↓TNAG ...3'; 3' ...GANT↑C ...5') для гена *socs5* и образцы оставлялись на 16 ч в термостате при 37,0°C. Результат оценивался после электрофореза в 2%-ном агарозном геле и окраски ZUBER GREEN. Для полиморфизма rs6737848 гена *socs5* генотип CG определялся как 3 фрагмента размером 204, 132 и 72 п. н., генотип CC – как 2 фрагмента размером 132 и 72 п. н., генотип GG – как продукт размером 204 п. н.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica для Windows 7.0. Для определения характера распределения количественных пока-

зателей применяли критерий Шапиро – Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и квартилей. Для определения значимости различий при множественных сравнениях использовали критерий Крускала – Уоллиса, для парных сравнений – критерий Манна – Уитни. При нормальном распределении показателей описательная статистика представлена в виде средней арифметической и среднеквадратического отклонения. Статистическая значимость различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Качественные критерии представлены в виде процентных долей. Расчет ошибок для 0% производили по методике А. М. Меркова [6]. При сравнении качественных показателей для оценки статистической значимости различий между группами использовали метод хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность. При значениях признака 5 и менее в таблицах «2 × 2» использовали точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для определения вклада молекулярно-генетических факторов в формирование БА рассчитывали отношение шансов (ОШ – odd ratio) по стандартной формуле. ОШ указано с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) [5].

Результаты исследования

Для изучения роли полиморфизма rs6737848 гена *socs5* в развитии аллергической БА было прогенотипировано 179 больных группы АБА и 217 здоровых лиц группы сравнения (табл. 1).

Как видно из табл. 1, были получены статистически значимые различия по распределению генотипов CC и CG полиморфизма rs6737848 гена *socs5* между группами АБА и ГС. Частота носителей гомозиготного генотипа CC (84,9%) статистически

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* в группах

Table 1. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of the *socs5* gene in the groups

Полиморфизм гена <i>socs5</i>	АБА (<i>n</i> = 179)		ГС (<i>n</i> = 217)		p_{χ^2}	
	абс.	%	абс.	%		
Генотип СС	152	84,9	158	72,8	< 0,05	< 0,05
Генотип СG	25	14,0	56	25,8	< 0,05	
Генотип GG	2	1,1	3	1,4	> 0,05	
Аллель С	329	-	372			< 0,05
Аллель G	29	-	62			
Генотип СС	152	84,9	158	72,8	< 0,05	< 0,05
Генотип CG + GG	27	15,1	59	27,2	< 0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	2,102; 1,266-3,490					
Генотип СС+CG	177	98,9	214	98,6	> 0,05	> 0,05
Генотип GG	2	1,1	3	1,4	> 0,05	
ОШ; 95%-ный ДИ	1,241; 0,205-7,507					

значимо преобладала среди пациентов группы АБА по сравнению с ГС (72,8%). Частота гетерозиготного генотипа CG в группе АБА была статистически значимо меньше (14,0%), чем в ГС (25,8%).

Учитывая данные литературы о возможном влиянии генетических факторов на уровень контроля БА, нами изучено распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* среди больных группы АБА в зависимости от уровня контроля БА (табл. 2). Среди больных **подгруппы контролируемой БА** наблюдалось статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю С (90,1%) по сравнению с ГС (72,8%). Частота гетерозиготного генотипа CG (7,0%) была статистически значимо меньше, чем в ГС (25,8%). Частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G (2,8%) существенно не отличалась от ГС (1,4%). Частота носителей распространенного аллеля С гена *socs5* (93,7%) статистически значимо преобладала над таковой (85,7%) в ГС; $p < 0,05$. Частота аллеля G (6,3%) была статистически значимо ниже, чем в ГС (14,3%). Вероятность наличия распространенного аллеля С в гомозиготном варианте в подгруппе контролируемой БА (90,1%) группы АБА статистически значимо преобладала в сравнении с ГС (72,8%) (ОШ = 3,414; 95%-ный ДИ = 1,480-7,874; $p < 0,05$).

Среди пациентов из **подгруппы с частично контролируемой БА** (табл. 2) также наблюдалось статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC (86,0%) по сравнению с ГС (72,8%). Частота гетерозиготного генотипа CG (14,0%) была меньше, чем в ГС (25,8%), но различия не достигали уровня статистической значимости. Частота распространенного аллеля С гена *socs5* 106/114 (93,0%) статистически значимо преобладала над таковой в ГС 372/434 (85,7%). Частота аллеля G 8/114 (7,0%) была статистически значимо

ниже в сравнении с ГС 62/434 (14,3%). Вероятность наличия распространенного аллеля С в гомозиготном варианте (86,0%) была статистически значимо выше, чем в группе ГС (72,8%) (ОШ = 2,287; 95%-ный ДИ = 1,023-5,116) (табл. 2).

Среди пациентов **подгруппы неконтролируемой БА** не выявлено статистически значимых отличий по частоте встречаемости каких-либо данных по сравнению с ГС (табл. 2).

Среди мужчин с разным уровнем контроля БА в сравнении со здоровыми мужчинами (из ГС) статистически значимого преобладания ни по одному генотипу не установлено.

Среди женщин с контролируемой БА (табл. 3) наблюдалось статистически значимое преобладание (93,5%) носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю С по сравнению с женщинами из ГС (67,3%). Частота гетерозиготного генотипа CG была статистически значимо меньше (4,3%), чем в ГС (31,8%). Среди женщин с контролируемой БА распространенность аллеля С rs6737848 составила 88/92 (95,65%), статистически значимо преобладала над ГС 183/220 (83,2%). Частота аллеля G (4,35%) была статистически значимо меньше, чем в ГС (16,8%). Вероятность наличия аллеля С в гомозиготном варианте 43/46 (93,5%) была статистически значимо выше, чем в ГС 74/110 (67,3%) (ОШ = 6,973; 95%-ный ДИ 2,025-24,007).

В подгруппе женщин с частично контролируемой АБА наблюдалось статистически значимое преобладание частоты носителей гомозиготного генотипа CC (84,6%) по сравнению с ГС (67,3%). При этом частота гетерозиготного генотипа CG была статистически значимо меньше (15,4%), чем в ГС (31,8%) (табл. 3). Частота встречаемости распространенного аллеля С гена *socs5* 72/78(92,3%) была статистически значимо выше, чем в ГС 183/220 (83,2%), $p < 0,05$. Частота аллеля G 6/78 (7,7%) статисти-

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* среди пациентов группы АБА при разном уровне контроля БА и лиц группы сравнения

Table 2. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of the *socs5* gene among patients in the allergic asthma group with different levels of asthma control and individuals in the comparison group

Генотипы	Подгруппы группы АБА			Группа сравнения (n = 217) % (абс.)
	контролируемая БА (n = 71) % (абс.)	частично контролируемая БА (n = 57) % (абс.)	неконтролируемая БА (n = 41) % (абс.)	
CC	90,1 (64)*	86,0 (49) *	78,0 (32)	72,8 (158)
CG	7,0 (5) *	14,0 (8)	22,0 (9)	25,8 (56)
GG	2,8 (2)	0,0(0)	0,0 (0)	1,4 (3)
Аллели: C	133*	106*	73	372
G	9*	8*	9	62
Генотип CC	90,1 (64)*	86,0 (49)*	78,0 (32)	72,8 (158)
Генотип CG + GG	9,9 (7)	14,0 (8)	22,0 (9)	27,2 (59)
Генотип CC + CG	97,2 (69)	100,0 (57)	100,0 (41)	98,6 (214)
Генотип GG	2,8 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,4 (3)

Примечание: * статистически значимые различия исследуемых показателей, рассчитанные с использованием критерия χ^2 , между данной подгруппой и ГС

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей rs6737848 гена *socs5* среди женщин подгрупп разного уровня контроля БА группы АБА и здоровых женщин ГС

Table 3. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of the *socs5* gene among women of subgroups of different levels of asthma control in the allergic asthma group and healthy women in the comparison group

Генотипы	Женщины подгрупп группы АБА (n = 111)			Женщины ГС (n = 110) % (абс.)
	контролируемая БА (n = 46) % (абс.)	частично контролируемая БА (n = 39) % (абс.)	неконтролируемая БА (n = 26) % (абс.)	
CC	93,5 (43)*	84,6 (33)*	73,1 (19)	67,3 (74)
CG	4,3 (2)*	15,4 (6)*	26,9 (7)	31,8 (35)
GG	2,2 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,9 (1)
Аллели: C	88*	72*	45	183
G	4*	6*	7	37
Генотип CC	93,5 (43)*	84,6 (33)*	73,1 (19)	67,3 (74)
Генотип CG + GG	6,5 (3)	15,4 (6)	26,9 (7)	32,7 (36)
Генотип CC + CG	2,2 (45)	100,0 (39)	100,0 (26)	99,1 (109)
Генотип GG	97,8 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,9 (1)

Примечание: * различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 между указанной подгруппой и ГС

чески значимо меньше, чем в ГС 37/220 (16,8%). Вероятность наличия распространенного аллеля С в гомозиготном варианте (84,6%) была статистически значимо выше в сравнении с ГС (67,3%) (ОШ = 2,676; 95%-ный ДИ 1,028-6,965).

В подгруппе женщин с неконтролируемой аллергической БА анализ распределения частот генотипов изучаемого полиморфизма гена *socs5* по сравнению с женщинами ГС статистически значимых различий не выявил. Не установлено также статистически значимых различий по аллелям гена *socs5* (табл. 3).

Заключение

В результате проведенного исследования однонуклеотидных полиморфизмов rs6737848 гена *socs5* выявлены статистически значимые различия частот генотипов и аллелей среди больных аллергической БА и здоровыми лицами. Среди больных аллергической БА преобладала частота генотипа CC и ал-

леля С. Носители гетерозиготного генотипа CG и аллеля G встречались чаще среди здоровых лиц, чем среди больных аллергической БА, различия статистически значимы.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6737848 гена *socs5* показал статистически значимое преобладание генотипа CC и аллеля С в выборке больных контролируемой и частично контролируемой аллергической БА по сравнению со здоровыми лицами. Эти результаты согласуются с данными Салтыковой И. В., Фрейдина М. Б., Брагиной Е. Ю. и др. (2013 г.) [12]. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что генотип CC и аллель С гена *socs5* можно рассматривать как генетический фактор риска развития аллергической БА и прогностический маркер контролируемого и частично контролируемого течения заболевания у женщин. Генотип CG и аллель G гена *socs5* оказывают условно протективное влияние в отношении развития аллергической БА.

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. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 840 с. - ISBN 978-5-9704-5545-6.

2. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. - 2019. - 97 с.

3. Епанешникова В. Б., Смольникова М. В., Смирнова С. В. Анализ полиморфизма генов регуляции иммунного ответа у больных atopической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 36-38.

REFERENCES

1. Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.

2. *Bronkhialnaya astma. Federalnye klinicheskie rekomendatsii*. [Asthma. Federal guidelines]. 2019, 97 p.

3. Epaneshnikova V.B., Smolnikova M.V., Smirnova S.V. Analysis of polymorphisms of genes regulating the immune response in patients with atopc asthma. *Meditinskaya Genetika*, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 36-38. (In Russ.)

4. Лим В. В., Сорокина Л. Н., Минеев В. Н. и др. Экспрессия негативных регуляторов транскрипции генов *socs3* и *socs5* в мононуклеарных клетках периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. - 2014. - Т. 16, № 2. - С. 149-154. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-149-154>.
5. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. - М.: Практическая медицина, 2021. - 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
6. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика. - Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974. - С. 82-92.
7. Миронова Ж. А., Трофимов В. И., Бабаджанова Г. Ю. Генетика бронхиальной астмы. Респираторная медицина. Руководство / под ред. ак. РАН А. Г. Чучалина, 2-е издание, переработанное и дополненное. - 2017. - Т. 1. - С. 439-446.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», IV издание. - М., 2012. - 182 с.
9. Ненартович И. А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы // Вестник ВГМУ. - 2017. - Т. 16, № 2. - С. 7-14. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.2.7>.
10. Разводовская А. В., Черкашина И. И., Никулина С. Ю. и др. Изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена трансформирующего фактора роста бета 1 (*tgf-b1*) с риском развития бронхиальной астмы // Сиб. мед. обозрение. - 2014. - № 2. - С. 17-22. DOI: 10.20333/25000136-2014-2-17-22.
11. Савельева О. Н., Карунас А. С., Федорова Ю. Ю., Хуснутдинова Э. К. Роль полиморфных вариантов гена В2-адренергического рецептора (*adrb2*) в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. - 2018. - Т. 13, № 5. - С. 69-75.
12. Салтыкова И. В., Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю. и др. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *socs5* с бронхиальной астмой // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 7. - С. 53-56. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.713.
13. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / под ред. К. Дейвиса. - М.: Мир, 1990. - С. 58-94.
14. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Коноплева О. С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) как маркеры неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы у детей // Сибирский научный медицинский журнал. - 2015. - Т. 35, № 3. - С. 4-8.
15. Смольникова М. В., Терещенко С. Ю., Коноплева О. С., Смирнова С. В. Генетический полиморфизм IL17A/F в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Сибирское медицинское обозрение. - 2019. - № 1. - С. 51-62. DOI: 10.20333/2500136-2019-1-54-62.
16. Смольникова М. В., Фрейдин М. Б., Смирнова С. В. Гены цитокинов как генетические маркеры atopической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 5. - С. 605-614. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-605-614>.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. - 2016. - 62 с.
18. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Intern. J. COPD. - 2014. - № 9. - P. 963-974. DOI: 10.2147 / COPD.S67283.
19. Daegelmann C., Herberth G., Ruder S. et al. Association between suppressors of cytokine signalling, T-helper type 1/T-helper type 2 balance and allergic sensitization in children // Clin. Exp. Allergy. - 2008. - Vol. 38, № 3. - P. 438-448.
20. Feng Z. P., Chandrashekar I. R., Low A. et al. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5 // Proteins. - 2012. - Vol. 80, № 3. - P. 946-957. DOI: 10.1002 / prot.23252.
21. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 [Accessed 2016]. Available on [www.ginasthma.org].
22. Ohshima M., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. Overexpression of suppressor of cytokine signalling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice // Clin. Exp. Allergy. - 2007. - Vol. 37, № 5. - P. 735-742. DOI: 10.1111 / j.1365-2222.2007.02707.x.
23. Saltykova I. V., Ogorodova L. M., Bragina E. Y. Opisthorchis felinus liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopical bronchial asthma // Acta Tropica. - 2014. - № 139. - P. 53-56. DOI: 10.1016 / j.actatropica.2014.07.004.
4. Lim V.V., Sorokina L.N., Mineev V.N. et al. Expression of *socs3* and *socs5* mrnas in peripheral blood mononuclears from the patients with bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. 149-154. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-149-154>.
5. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
6. Merkov A.M., Polyakov L.E. *Sanitarnaya statistika*. [Sanitary statistics]. Leningrad, Meditsina Publ., Leningrad Branch, 1974, pp. 82-92.
7. Mironova Zh.A., Trofimov V.I., Babadzhanova G.Yu. *Genetika bronkhialnoy astmy. Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. [The genetics of bronchial asthma. Respiratory Medicine. Guidelines]. Chuchalin A.G., RAMS Ac., eds., 2nd edition, reviewed and supplemented. 2017, vol. 1, pp. 439-446.
8. *Natsionalnaya programma Bronkhialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika*. [National program on bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention]. Ed. 4, Moscow, 2012, 182 p.
9. Nenartovich I.A. Epigenetics of bronchial asthma: literature review. *Vestnik VGMU*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 7-14. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.2.7>.
10. Razvodovskaya A.V., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu. et al. The study of association SNP rs1800470 gene transforming growth factor beta 1 (TGF-B1) with the risk of asthma. *Sib. Med. Obozreniye*, 2014, no. 2, pp. 17-22. (In Russ.) doi: 10.20333/25000136-2014-2-17-22.
11. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Khusnutdinova E.K. The role of polymorphic variants of the β_2 -adrenergic receptor (*adrb2*) gene in the development and course of bronchial asthma. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 69-75. (In Russ.)
12. Saltykova I.V., Freydin M.B., Bragina E.Yu. et al. Association of rs6737848 polymorphism of the *socs5* gene with bronchial asthma. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, no. 7, pp. 53-56. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v68i7.713.
13. Smith K., Calko S., Cantor Ch. *Puls-elektroforez i metody raboty s bolshimi molekulami DNK. Analiz genoma*. (Russ. Ed.: Smith K., Calko S., Cantor Ch. Pulse electrophoresis and methods for working with large DNA molecules. In: Genome analysis by K.E. Davies). Moscow, Mir Publ., 1990, pp. 58-94.
14. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Konopleva O.S. Cytokines and polymorphism of gene promoter regions (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) as markers of uncontrolled course of atopical bronchial asthma in children. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Journal*, 2015, vol. 35, no. 3, pp. 4-8. (In Russ.)
15. Smolnikova M.V., Tereschenko S.Yu., Konopleva O.S., Smirnova S.V. Genetic IL17A/F polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2019, no. 1, pp. 51-62. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-1-54-62.
16. Smolnikova M.V., Freydin M.B., Smirnova S.V. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopical bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, vol. 19, no. 5, pp. 605-614. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-605-614>.
17. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhialnoy astmy*. [Federal clinical recommendations for diagnostics and treatment of bronchial asthma]. 2016, 62 p.
18. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*, 2014, no. 9, pp. 963-974. doi: 10.2147 / COPD.S67283.
19. Daegelmann C., Herberth G., Ruder S. et al. Association between suppressors of cytokine signalling, T-helper type 1/T-helper type 2 balance and allergic sensitization in children. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, vol. 38, no. 3, pp. 438-448.
20. Feng Z.P., Chandrashekar I.R., Low A. et al. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5. *Proteins*, 2012, vol. 80, no. 3, pp. 946-957. doi: 10.1002 / prot.23252.
21. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accessed 2016. Available: www.ginasthma.org.
22. Bacher M., Meihardt A., Lan H.Y. et al. Overexpression of suppressor of cytokine signalling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice. *Clin. Exp. Allergy*, 2007, vol. 37, no. 5, pp. 735-742. doi: 10.1111 / j.1365-2222.2007.02707.x.
23. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Y. Opisthorchis felinus liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopical bronchial asthma. *Acta Tropica*, 2014, no. 139, pp. 53-56. doi: 10.1016 / j.actatropica.2014.07.004.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Черкашина Ирина Ивановна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО.
E-mail: cherkashina@list.ru
ORCID: 0000-0003-3825-3946

Аверьянов Анатолий Борисович

ассистент кафедры факультетской
терапии с курсом ПО.
E-mail: Averyanov_a007@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Никулина Светлана Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой факультетской терапии с курсом ПО.
Тел.: 8 (391) 220-04-95.
E-mail: nikulina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6968-7627

Максимов Владимир Николаевич

НИИТПМ – филиал института цитологии и генетики
СО РАН,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией молекулярно-генетических исследований
терапевтических заболеваний.
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова д. 175/1.
Тел.: 8 (383) 264-25-16.
E-mail: medik11@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022.

Irina I. Cherkashina

Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy
Department with Professional Development Training.
Email: cherkashina@list.ru
ORCID: 0000-0003-3825-3946

Anatoliy B. Averyanov

Assistant of Faculty Therapy Department with Professional
Development Training.
Email: Averyanov_a007@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Svetlana Yu. Nikulina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Faculty
Therapy Department with Professional Development Training.
Phone: +7 (391) 220-04-95.
Email: nikulina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6968-7627

Vladimir N. Maksimov

Institute of Internal and Preventive Medicine,
the Branch of Institute of Cytology and Genetics, the Siberian
Branch of the Russian Academy of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory
for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases.
175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089.
Phone: +7 (383) 264-25-16.
Email: medik11@mail.ru

Поступила 12.10.2020

Submitted as of 12.10.2020



Внебольничные пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией

И. Б. ВИКТОРОВА¹, В. Н. ЗИМИНА^{2,3}, И. В. ДАДЫКА⁴, И. В. АНДРЕЕВА⁴, И. А. ГОЛОВИНА⁴, Е. П. ЧУЖИКОВА⁴

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

²Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴Новокузнецкий филиал ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», г. Новокузнецк, РФ

РЕЗЮМЕ Цель: изучить частоту и характер внебольничных пневмоний (ВП) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы: сплошное продольное ретроспективное исследование всех случаев заболеваний органов дыхания среди больных ВИЧ-инфекцией ($n = 185$), проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении.

Результаты. ВП диагностирована у 38,4% ($n = 71$) больных и стала самым частым заболеванием органов дыхания среди больных ВИЧ-инфекцией. Медиана CD4-лимфоцитов при ВП составила 197,5 кл/мкл, антиретровирусную терапию до госпитализации принимали 9,1% больных. Мультилобарная распространенность ВП определялась у 74,7% больных ВП ($n = 53$). Лабораторные показатели, ассоциированные с тяжелым течением ВП (лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопения $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$), были связаны со степенью иммунодефицита и не зависели от распространенности инфильтрации ($p > 0,05$). Бактериemia при ВП была выявлена у 20,8% пациентов и явилась фактором, ассоциированным с неэффективностью стандартной эмпирической антибактериальной терапии ($p < 0,05$). У 9,9% больных ВП ($n = 7$) диагностирована полимикробная инфекция. Летальные исходы при ВП констатированы в 5,6% случаев ($n = 4$), все с тяжелой иммуносупрессией (медиана CD4-лимфоцитов составила 5 кл/мкл), 2 случая – при двусторонней субтотальной ВП и 2 – при полимикробной инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, внебольничная пневмония, иммуносупрессия

Для цитирования: Викторова И. Б., Зиминова В. Н., Дадыка И. В., Андреева И. В., Головина И. А., Чужикова Е. П. Внебольничные пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 22-28. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-22-28>

Community-acquired pneumonia in HIV patients

I. B. VIKTOROVA¹, V. N. ZIMINA^{2,3}, I. V. DADYKA⁴, I. V. ANDREEVA⁴, I. A. GOLOVINA⁴, E. P. CHUZHIKOVA⁴

¹Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁴Novokuznetsk Branch of Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary Named after Academician L. S. Barbarash, Novokuznetsk, Russia

ABSTRACT **The objective:** to study the frequency and nature of community-acquired pneumonia (CAP) in HIV patients.

Subjects and methods: The continuous longitudinal retrospective study of all cases of respiratory diseases among HIV patients ($n = 185$), who received in-patient treatment in the therapy department.

Results. CAP was diagnosed in 38.4% ($n = 71$) of patients and it was the most frequent respiratory disease among HIV patients. The median CD4 count in CAP made 197.5 cells/ μL , 9.1% of patients received antiretroviral therapy before hospital admission. 74.7% of CAP patients ($n = 53$) had lesions disseminated to several lobes. Laboratory parameters revealed in severe CAP (leukocytosis $> 12 \times 10^9/\text{L}$, leukopenia $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ and thrombocytopenia $< 100 \times 10^{12}/\text{L}$) were associated with the degree of immunodeficiency and did not depend on the infiltration dissemination ($p > 0.05$). Bacteremia in CAP was detected in 20.8% of patients and it was associated with the failure of standard empiric antibiotic therapy ($p < 0.05$). 9.9% of CAP patients ($n = 7$) were diagnosed with polymicrobial infection. Lethal outcomes of CAP were recorded in 5.6% of cases ($n = 4$), all with severe immunosuppression (the median of CD4 count was 5 cells/ μL), 2 cases had bilateral subtotal CAP and 2 suffered from polymicrobial infection.

Key words: HIV infection, community-acquired pneumonia, immunosuppression

For citations: Viktorova I.B., Zimina V.N., Dadyka I.V., Andreeva I.V., Golovina I.A., Chuzhikova E.P. Community-acquired pneumonia in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 22-28. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-22-28>

Для корреспонденции:
Викторова Ирина Борисовна
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Correspondence:
Irina B. Viktorova
Email: irinaviktoroff@mail.ru

Внебольничные пневмонии (ВП) являются наиболее частым заболеванием органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией и, несмотря на широкое использование антиретровирусной терапии (АРТ),

встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции не инфицированных ВИЧ [13].

Известно, что ВП может развиваться при любом количестве CD4-лимфоцитов в крови, но имеются

данные, что частота возрастает по мере прогрессирования иммунодефицита; повторные пневмонии с 1992 г. относят к числу «СПИД-индикаторных» заболеваний [6]. Есть данные, что адекватная АРТ и профилактическое применение триметоприма/сульфаметоксазола снижают риск развития ВП, тогда как низкое количество CD4-лимфоцитов, неподдавленная вирусная нагрузка, а также курение сигарет и парентеральное потребление психоактивных веществ ассоциированы с повышенным риском пневмоний у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [21].

Этиологическая структура ВП у ЛЖВ имеет некоторые особенности и зависит от иммунного статуса и применения АРТ. Так, у ЛЖВ, не получающих АРТ [1], спектр возбудителей отличается от такового у ВИЧ-негативных лиц [9]. При отсутствии АРТ наиболее частым возбудителем ВП является *S. pneumoniae*: на его долю приходится около 20% всех идентифицируемых возбудителей. Пневмонии, вызванные *H. influenzae*, встречаются в 10-15% случаев и, как правило, протекают с двусторонним поражением. Среди инъекционных наркопотребителей значительно возрастает значение *S. aureus*: этот возбудитель является третьим по частоте при ВП у ЛЖВ. При тяжелой иммуносупрессии (CD4-лимфоциты < 50 кл/мкл) в развитии ВП нередко играет роль *P. aeruginosa* [16]. Вместе с тем имеются данные, что пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* spp., среди ЛЖВ встречаются нечасто [12]. Диагностика ВП у ЛЖВ основывается на общепринятых критериях, основным является эффективность антимикробной терапии при типичной клинико-рентгенологической картине в отсутствие аргументов в пользу альтернативных заболеваний.

Кемеровская область (население 2,7 млн чел.) относится к регионам с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, в настоящее время это не менее 2% населения Кузбасса. Заболеваемость ВП в области выше на 28,4% среднего показателя по России [3].

Цель: изучить частоту ВП в структуре госпитализаций больных ВИЧ-инфекцией и характер коморбидной патологии в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Проведено сплошное продольное ретроспективное исследование всех случаев болезней органов дыхания среди больных ВИЧ-инфекцией (n = 185), проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении Новокузнецкой городской клинической больницы № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца в 2017-2018 гг. (с 2019 г. – Новокузнецкий филиал ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша»). Доля больных ВИЧ-инфекцией составила 15,6% от

общего числа всех госпитализированных с заболеваниями органов дыхания (n = 1 187) за указанный период.

Результаты исследования

Бактериальные пневмонии (внебольничные и септические), наряду с туберкулезом, явились наиболее частыми заболеваниями легких среди ВИЧ-позитивных пациентов терапевтического стационара, их совокупная доля составила 82,7% (перечень). В 11,4% случаев (n = 21) были зарегистрированы несколько заболеваний органов дыхания: в 10,8% (n = 20) случаях – два, в 0,5% (n = 1) – три.

Перечень. Заболевания органов дыхания, установленные среди больных ВИЧ-инфекцией (n = 185)
List. Respiratory diseases detected in HIV infected patients (n = 185)

Нозология	абс	%
Внебольничные пневмонии	71	38,4
Септические пневмонии	31	16,8
Туберкулез	50	27,0
Пневмоцистная пневмония	14	7,6
ЦМВ-пневмония	3	1,6
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	19	10,3
Другие заболевания	18	9,6
Диагноз не установлен	4	2,2

Все случаи ВП (38,4%; 71 пациент) доказаны положительной клинико-рентгенологической динамикой на фоне неспецифической антимикробной терапии. Среди них мужчин было 67,6% (n = 48), женщин – 32,4% (n = 23). Абсолютное большинство (88,7%; n = 63) имели наркотический анамнез со стажем употребления психоактивных веществ 9,2 ± 5,6 года, 50,7% (n = 36) – подтверждали продолжение инъекционного введения наркотиков к моменту госпитализации, 15,5% (n = 11) – указывали на злоупотребление алкоголем. У 5,4% (n = 10) больных были неоднократные (2-4) госпитализации по поводу пневмоний в течение года.

Сведения о ВИЧ-инфекции. Только у 7,0% (n = 5) больных ВП ВИЧ-инфекция была выявлена в период данной госпитализации по поводу пневмонии, остальные 93,0% (n = 66) – знали о своем позитивном ВИЧ-статусе, давность выявления колебалась от 7 мес. до 18 лет (4,9 ± 3,6 года), но АРТ принимали только 9,1% (6/66) из них. Сведения о количестве CD4-лимфоцитов имелись у 84,5% (n = 60/71) больных ВП (медиана CD4-лимфоцитов составила 197,5 кл/мкл), у 50,0% (30/60) – количество CD4-лимфоцитов было менее 200 кл/мкл.

При изучении количества CD4-лимфоцитов при других заболеваниях выявлено, что при септических пневмониях медиана CD4-лимфоцитов составила 189,0 кл/мкл, при туберкулезе – 124 кл/мкл,

при пневмоцистозе – 25,5 кл/мкл, а при хронической обструктивной болезни легких – 495,5 кл/мкл.

Рентгенологические проявления. При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в 95,8% ($n = 68$) случаев определялись инфильтративные изменения в легких различной локализации и распространенности. У 4,2% ($n = 3$) больных рентгенография не выявила патологии в легких, но она была обнаружена при КТ ОГК. Всего же СКТ была выполнена 29,6% ($n = 21$) больных, в основном для уточнения рентгенологической семиотики.

По данным рентгенологического исследования, у 74,6% ($n = 53$) больных поражение было односторонним, у 66,0% (35/53) – занимало более двух легочных сегментов. У 25,4% ($n = 18$) ВП была двусторонней. В целом, мультилобарная распространенность инфильтрации определялась у 74,7% ($n = 53$) пациентов. Различий в показателях иммунного статуса при разной распространенности инфильтрации не получено ($p > 0,05$). Деструкции легочной ткани определялись в 12,7% ($n = 9$) случаев, выпот в плевральной полости во всех случаях был односторонний – у 9,9% ($n = 7$) больных.

Лабораторные показатели. Лейкоцитоз периферической крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ определялся у 26,8% больных (19/71), медиана CD4-лимфоцитов у них составляла 305 кл/мкл и оказалась выше, чем в когорте ЛЖВ с патологией органов дыхания в целом (155 кл/мкл) ($p < 0,01$). Лейкопения $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ имела у 14,1% (10/71) больных и была ассоциирована с более низкими показателями иммунного статуса (медиана количества CD4-лимфоцитов составила 51 кл/мкл), что было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в случаях лейкоцитоза (305 кл/мкл). При промежуточных значениях количества лейкоцитов периферической крови ($\geq 4,0 \times 10^9/\text{л}$ и $\leq 12,0 \times 10^9/\text{л}$) ($n = 42$) также определялась более значимая иммуносупрессия (медиана 150 кл/мкл), чем в случаях с лейкоцитозом (305 кл/мкл) ($p < 0,05$). При иммуносупрессии менее 200 кл/мкл показатели количества лейкоцитов периферической крови у пациентов с ВП были статистически значимо ниже, чем при $\text{CD4} \geq 200$ кл/мкл ($p < 0,05$) (рис.).

Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^{12}/\text{л}$) выявлялась у 25,4% ($n = 18$) пациентов и также была ассоциирована с выраженной иммуносупрессией (медиана количества CD4-лимфоцитов 117 кл/мкл).

Посевы крови на стерильность выполнены 66,7% ($n = 48$) больным ВП. Наличие бактериемии диагностировано у 10/48 (20,8%) пациентов, среди возбудителей: *S. aureus* – у 3 пациентов, *S. epidermidis* – у 3, *S. pneumoniae*, *S. saprophyticus*, *S. pyogenes* и *Enterococcus* spp. были выявлены по одному случаю каждый.

Медиана количества CD4-лимфоцитов при бактериемии (266 кл/мкл) не отличалась от таковой при ВП без бактериемии (173 кл/мкл) ($p > 0,05$), а бактериемия выявлялась с одинаковой частотой

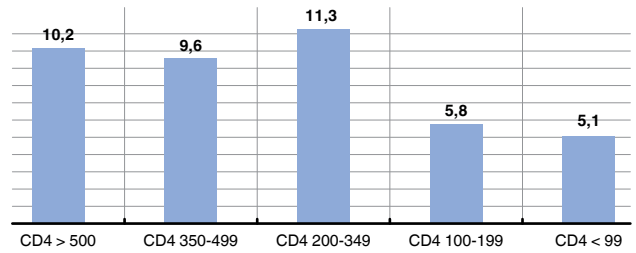


Рис. Медиана количества лейкоцитов (ось ординат, $\times 10^9/\text{л}$) периферической крови при ВП у больных ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммуносупрессии (ось абсцисс)

Fig. Median leukocyte count (ordinate axis, $\times 10^9/\text{L}$) in peripheral blood in CAP in HIV infected patients with different degrees of immunosuppression (abscissa axis)

как при односторонней (13,2%), так и двусторонней (16,7%) ВП ($p > 0,05$).

Микробиологические исследования мокроты выполнены 59,2% ($n = 42$) больным, и у 90,5% ($n = 38$) из них были выделены различные микроорганизмы. Самым частым возбудителем был *S. pneumoniae* – 42,1% (16/38), однако диагностически значимое количество КОЕ в мокроте ($\geq 10^6$) определялось только у 56,3% ($n = 9$) из них. Вторыми по частоте выявления (28,9%) оказались стрептококки группы *viridians*.

Стоит отметить, что туберкулез в качестве второго заболевания был установлен у 2,8% ($n = 2$) пациентов с подтвержденной ВП, и в обоих случаях бактериовыделение (по микроскопии мокроты) было обнаружено только при дальнейшем обследовании в противотуберкулезном учреждении, хотя в терапевтическом стационаре всем выполнена микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии.

Антимикробная терапия ВП. Всем больным при поступлении в стационар была назначена антибактериальная терапия вероятной пневмонии. Цефалоспорин III поколения цефтриаксон традиционно является наиболее часто назначаемым антимикробным препаратом для лечения ВП у госпитализированных больных с сопутствующими заболеваниями и был назначен в качестве стартового антибиотика 69,1% ($n = 49$) больным, в том числе 42,9% ($n = 21$) – в комбинации с макролидом. Ингибиторзащищенный пенициллин амоксициллина клавуланат явился стартовым у 22,5% больных ($n = 16$), в том числе у 12,5% ($n = 2$) – в комбинации с макролидом. Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим и цефоперазон) были назначены 2,8% ($n = 2$) больным, оксациллин – в 1,4% случаев ($n = 1$), левофлоксацин в комбинации с другими антибактериальными препаратами был стартовым у 4,2% ($n = 3$).

Эмпирическая терапия ВП по клинико-рентгенологическим данным была эффективна у

59,2% ($n = 42$) ЛЖВ, неэффективной оказалась у 39,4% ($n = 28$), что потребовало коррекции в сроки $5,6 \pm 5,3$ дня. У 1/71 (1,4%) пациента была констатирована смерть в 1-е сут пребывания в стационаре. Частота эффективной стартовой антимикробной терапии не различалась в зависимости от распространенности пневмонической инфильтрации и была зафиксирована при одностороннем поражении у 66,1% (35/53) пациентов, а при двустороннем – у 38,9% (7/18) ($p > 0,05$). Не выявлено различий и по количеству CD4-лимфоцитов при эффективной (медиана 217,5 кл/мкл) и неэффективной (медиана 147,5 кл/мкл) стартовой терапии ($p > 0,05$). Различий в частоте регистрации положительного эффекта в случаях монотерапии β -лактамами (59,5%) и их комбинации с макролидами (69,6%) не выявлено ($p > 0,05$).

Полимикробная инфекция имела место фактически у каждого десятого больного ВП – 9,9% (7/71): у 2 пациентов была установлена еще пневмоцистная пневмония, у 2 – туберкулез, у 1 – цитомегаловирусная инфекция, у 1 – криптококковый менингит, у 1 – тяжелый генитальный герпес. Все пациенты, за исключением больного цитомегаловирусной инфекцией, получали соответствующую этиотропную терапию.

Летальные исходы при ВП констатированы в 5,6% ($n = 4$) случаев, все пациенты с тяжелой иммуносупрессией (медиана количества CD4-лимфоцитов 5 кл/мкл). У 2 из них была двусторонняя субтотальная ВП, еще у 2 – сочетание с пневмоцистозом (1 случай) и цитомегаловирусной инфекцией (1 случай).

Заключение

ВП явилась самым частым заболеванием органов дыхания среди госпитализированных ЛЖВ: ее доля составила 38,4%. Пациенты с ВП имели низкий иммунный статус (медиана CD4-лимфоцитов – 197,5 кл/мкл), но он был статистически значимо выше, чем при туберкулезе (124 кл/мкл) и пневмоцистной пневмонии (25,5 кл/мкл) ($p < 0,05$). ВП имела мультилобарную распространенность у 74,7% больных, но это не зависело от степени иммуносупрессии ($p > 0,05$). Деструктивные ВП диагностированы в 12,7% случаев, парапневмонический плеврит – в 9,9%.

Культуральное исследование крови при ВП обладает высокой специфичностью и низкими показателями чувствительности (5,0-30,0%) [17]. Считается, что при ВП у ЛЖВ пневмококковая бактериемия встречается чаще прочих [2, 20], а рост других возбудителей, например эпидермального стафилококка из крови, определяется реже [4]. В нашем исследовании бактериемия установлена в 20,8% случаях, а самыми частыми инфекционными агентами были *S. aureus* и *S. epidermidis*, что, вероятно, можно объяснить значительной до-

лей наркопотребителей и лиц с низким иммунным статусом.

Для оценки тяжести ВП у ЛЖВ целесообразно рассматривать не только общеизвестные критерии, такие как распространенность инфильтрации, выраженный лейкоцитоз, лейкопения и тромбоцитопения [18], но также учитывать степень иммуносупрессии, так как снижение CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл является дополнительным критерием тяжести ВП, оказывая влияние на прогноз [5, 8, 11]. В нашем исследовании мультилобарный характер пневмонической инфильтрации определялся у 74,7% больных, а иммуносупрессия < 200 кл/мкл имела у 50,0% больных, что характеризует тяжесть течения ВП у ЛЖВ. Другие признаки (лейкоцитоз, лейкопения и тромбоцитопения) имели связь со степенью иммунодефицита и не зависели от распространенности воспалительной инфильтрации, что может ограничивать их применение в оценке прогноза ВП у ЛЖВ. Так, тромбоцитопения ($< 100 \times 10^{12}/л$) и лейкопения ($< 4 \times 10^9/л$) были ассоциированы с тяжестью иммунодефицита: медиана CD4-лимфоцитов была 117 и 51 кл/мкл соответственно. Полученные данные позволяют говорить, что тромбоцитопения и лейкопения у ЛЖВ с ВП не всегда отражают тяжесть течения ВП, а, скорее, характеризуют течение ВИЧ-инфекции. Лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/л$ встречался у ЛЖВ с довольно высоким иммунным статусом (медиана CD4-лимфоцитов 305 кл/мкл).

Начальная стандартная антибактериальная терапия ВП показала терапевтический эффект по клинико-рентгенологическим данным у 59,2% ЛЖВ, у 39,4% больных она была расценена как безуспешная и потребовала коррекции. Доля случаев с неэффективностью стартовой антимикробной терапии ВП у ЛЖВ не различалась в зависимости от распространенности пневмонической инфильтрации ($p > 0,05$), а фактором, ассоциированным с отсутствием эффекта эмпирической антибактериальной терапии, явилась бактериемия ($p < 0,01$). Вопрос об эффективности добавления макролида к терапии β -лактамами антибиотиками для стационарного лечения ВП у ЛЖВ до настоящего времени остается предметом дискуссии [10]. В нашем исследовании комбинированная терапия с применением макролидов не показала преимуществ перед монотерапией β -лактамами ($p > 0,05$).

Показатели госпитальной летальности при ВП у больных ВИЧ-инфекцией составляют широкий диапазон: от 5 до 35% [7, 14, 15, 19], известными факторами риска неблагоприятных исходов являются рентгенологически установленное прогрессирование пневмонии на фоне стандартной терапии, иммуносупрессия менее 100 кл/мкл и нейтропения [7]. По нашим данным, частота летальных исходов у ЛЖВ с ВП в условиях терапевтического отделения составила 5,6%, при этом неблагоприятные исходы наблюдались либо при

двустороннем субтотальном поражении легких, либо при полимикробной инфекции. В случаях смерти при ВИП определялась более выраженная иммуносупрессия (медиана количества CD4-лим-

фоцитов 5 кл/мкл), чем среди эффективно пролеченных и выбывших из стационара (медиана количества CD4-лимфоцитов 201 кл/мкл) ($p < 0,05$).

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. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез: Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. - М., 2020. - 152 с.
2. Рачина С. А., Козлов Р. С., Шаль Е. П., Устюжанин И. В., Кречиков О. И., Иванчик Н. В., Гудков И. В., Асафьева О. Ю., Гучев И. А., Гуляева С. А., Бурдинская Ю. В., Яцышина С. Б., Астахова Т. С., Бейкин Я. Б., Беседина Л. Г. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска // Пульмонология. - 2011. - № 1. - С. 5-18.
3. Ханин А. Л., Шабина О. П., Викторова И. Б. Болезни органов дыхания в промышленном регионе Сибири: анализ заболеваемости на примере Кемеровской области // Вестник современной клинической медицины. - 2019. - Т. 12. Вып. 3. - С. 47-53.
4. Adesida S. A., Abioye O. A., Bamiro B. S., Amisu K. O., Badaru S. O., Coker A. O. Staphylococcal bacteraemia among human immunodeficiency virus positive patients at a screening center in Lagos, Nigeria. *Beni-Suef Univ J. Basic Appl. Sci.* - 2017. - № 6. - P. 112-117.
5. Almeida A., Almeida A.R., Castelo Branco S., Vesza Z., Pereira R. CURB-65 and other markers of illness severity in community-acquired pneumonia among HIV-positive patients // *Int. J. STD AIDS*. - 2016. - Vol. 27, № 11. - P. 998-1004.
6. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(no. RR-17).
7. Cilloniz C., Torres A., Polverino E., Gabarrus A., Amaro R., Moreno E., Villegas S., Ortega M., Mensa J., Marcos M. A., Moreno A., Miro J. M. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: Microbial aetiology and outcome // *Eur. Respir. J.* - 2014. - № 43. - P. 1698-1708.
8. Curran A., Falcó V., Crespo M., Martínez X., Ribera E., Villar del Saz S., Imaz A., Coma E., Ferrer A., Pahissa A. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome // *HIV Med.* - 2008. - Vol. 9, № 8. - P. 609-615.
9. Feldman C., Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia // *Clin. Chest Med.* - 2013. - Vol. 34, № 2. - P. 205-216.
10. Figueiredo-Mello C., Nauciler P., Negra M. D., Levin A. S. Ceftriaxone versus ceftriaxone plus a macrolide for community-acquired pneumonia in hospitalized patients with HIV/AIDS: a randomized controlled trial // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2018. - Vol. 24, № 2. - P. 146-151.
11. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk_327.pdf.
12. Head B. M., Trajtman A., Rueda Z. V., Vélez L., Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population // *Pneumonia (Nathan)*. - 2017. - № 9. - P. 12.
13. Kohli R., Lo Y., Homel P., Flanigan T. P., Gardner L. I., Howard A. A., Rompalo A. M., Moskaleva G., Schuman P., Schoenbaum E. E. HER Study Group, bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV Epidemiologic Research (HER) study // *Clin. Infect. Dis.* - 2006. - Vol. 43, № 1. - P. 90-98.
14. Koss C. A., Jarlsberg L. G., den Boon S., Cattamanchi A., Davis J. L., Worodria W., Ayakaka I., Sanyu I., Huang L.; International HIV-associated Opportunistic Pneumonias (IHOP) Study. A clinical predictor score for 30-day mortality among HIV-infected adults hospitalized with pneumonia in Uganda // *PLoS One*. - 2015. - № 10. - P. e0126591.
15. Malinis M., Myers J., Bordon J., Peyrani P., Kapoor R., Nakamatzu R., Lopardo G., Torres A., Feldman C., Allen M., Arnold F., Ramirez J. Clinical outcomes
1. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
2. Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P., Ustyuzhanin I.V., Krechikov O.I., Ivanchik N.V., Gudkov I.V., Asafieva O.Yu., Guchev I.A., Gulyaeva S.A., Burdinskaya Yu.V., Yatsyshina S.B., Astakhova T.S., Beykin Y.A.B., Besedina L.G. The structure of bacterial pathogens of community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals in Smolensk. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 5-18. (In Russ.)
3. Khanin A.L., Shabina O.P., Viktorova I.B. Respiratory diseases in the industrial region of Siberia: incidence analysis using Kemerovo Region as an example. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2019, vol. 12, Issue 3, pp. 47-53. (In Russ.)
4. Adesida S.A., Abioye O.A., Bamiro B.S., Amisu K.O., Badaru S.O., Coker A.O. Staphylococcal bacteraemia among human immunodeficiency virus positive patients at a screening center in Lagos, Nigeria. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, 2017, no. 6, pp. 112-117.
5. Almeida A., Almeida A.R., Castelo Branco S., Vesza Z., Pereira R. CURB-65 and other markers of illness severity in community-acquired pneumonia among HIV-positive patients. *Int. J. STD AIDS*, 2016, vol. 27, no. 11, pp. 998-1004.
6. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(no. RR-17).
7. Cilloniz C., Torres A., Polverino E., Gabarrus A., Amaro R., Moreno E., Villegas S., Ortega M., Mensa J., Marcos M.A., Moreno A., Miro J.M. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: Microbial aetiology and outcome. *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 43, pp. 1698-1708.
8. Curran A., Falcó V., Crespo M., Martínez X., Ribera E., Villar del Saz S., Imaz A., Coma E., Ferrer A., Pahissa A. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med.*, 2008, vol. 9, no. 8, pp. 609-615.
9. Feldman C., Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clin. Chest Med.*, 2013, vol. 34, no. 2, pp. 205-216.
10. Figueiredo-Mello C., Nauciler P., Negra M.D., Levin A.S. Ceftriaxone versus ceftriaxone plus a macrolide for community-acquired pneumonia in hospitalized patients with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, vol. 24, no. 2, pp. 146-151.
11. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk_327.pdf.
12. Head B.M., Trajtman A., Rueda Z.V., Vélez L., Keynan Y. Atypical bacterial pneumonia in the HIV-infected population. *Pneumonia (Nathan)*, 2017, no. 9, pp. 12.
13. Kohli R., Lo Y., Homel P., Flanigan T.P., Gardner L.I., Howard A.A., Rompalo A.M., Moskaleva G., Schuman P., Schoenbaum E.E. HER Study Group, bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV Epidemiologic Research (HER) study. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 43, no. 1, pp. 90-98.
14. Koss C.A., Jarlsberg L.G., den Boon S., Cattamanchi A., Davis J.L., Worodria W., Ayakaka I., Sanyu I., Huang L.; International HIV-associated Opportunistic Pneumonias (IHOP) Study. A clinical predictor score for 30-day mortality among HIV-infected adults hospitalized with pneumonia in Uganda. *PLoS One*, 2015, no. 10, pp. e0126591.
15. Malinis M., Myers J., Bordon J., Peyrani P., Kapoor R., Nakamatzu R., Lopardo G., Torres A., Feldman C., Allen M., Arnold F., Ramirez J. Clinical outcomes

- of HIV-infected patients hospitalized with bacterial community-acquired pneumonia // *Int. J. Infect. Dis.* - 2010. - № 14. - P. e22-e27.
16. Mane A., Gujar P., Gaikwad S., Bembalkar S., Gaikwad S. Dhamgay T., Risbud A. Aetiological spectrum of severe community-acquired pneumonia in HIV-positive patients from Pune, India. // *Indian J. Med. Res.* - 2018. - Vol. 147, № 2. - P. 202-206.
 17. Metersky M. L., Ma A., Bratzler D. W., Houck P. M. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* - 2004. - № 169. - P. 342-347.
 18. Metlay J. P., Waterer G. W., Long A. C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., Cooley L. A., Dean N. C., Fine M. J., Flanders S. A., Griffin M. R., Metersky M. L., Musher D. M., Restrepo M. I., Whitney C. G. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2019. - Vol. 200, № 7. - P. e45-e67.
 19. Mkofo P., Raine R. I. HIV-positive patients in the intensive care unit: a retrospective audit // *South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir. Geneesk.* - 2017. - Vol. 107, № 10. - P. 877-881.
 20. Torres A., Blasi F., Peetermans W. E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. 33, № 7. - P. 1065-1079.
 21. Torres A., Peetermans W. E., Viegi G., Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // *Thorax*. - 2013. - Vol. 68, № 11. - P. 1057-1065.
 - of HIV-infected patients hospitalized with bacterial community-acquired pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.*, 2010, no. 14, pp. e22-e7.
 16. Mane A., Gujar P., Gaikwad S., Bembalkar S., Gaikwad S. Dhamgay T., Risbud A. Aetiological spectrum of severe community-acquired pneumonia in HIV-positive patients from Pune, India. *Indian J. Med. Res.*, 2018, vol. 147, no. 2, pp. 202-206.
 17. Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W., Houck P.M. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, no. 169, pp. 342-347.
 18. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., Cooley L.A., Dean N.C., Fine M.J., Flanders S.A., Griffin M.R., Metersky M.L., Musher D.M., Restrepo M.I., Whitney C.G. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 7, pp. e45-e67.
 19. Mkofo P., Raine R.I. HIV-positive patients in the intensive care unit: a retrospective audit. *South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir. Geneesk.*, 2017, vol. 107, no. 10, pp. 877-881.
 20. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 33, no. 7, pp. 1065-1079.
 21. Torres A., Peetermans W.E., Viegi G., Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*, 2013, vol. 68, no. 11, pp. 1057-1065.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Викторова Ирина Борисовна

Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фтизиопульмонологии.
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>

Зими́на Вера Николаевна

«Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии медицинского института.
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Новокузнецкий филиал ГБУЗ Кемеровской области
«Кемеровский областной клинический кардиологический
диспансер им. акад. Л. С. Барбараша»,
654005, г. Новокузнецк, ул. Кузнецова, 35.
Тел./факс: 8 (3843) 71-00-75.

Дадька Инна Валентиновна

кандидат медицинских наук,
заведующая терапевтическим отделением.
E-mail: innad2208@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irina B. Viktorova

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional
Development – Branch of Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology Department.
5, Stroiteley Ave.,
Novokuznetsk, 654005.
Phone/Fax: +7 (3843) 45-42-19.
Email: irinaviktoroff@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>

Vera N. Zimina

Peoples' Friendship University of Russia,
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious
Diseases Department with Training Courses in Epidemiology
and Phthisiology of the Medical Institute.
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
Email: vera-zim@yandex.ru

Novokuznetsk Branch of Kemerovo Regional
Clinical Cardiology Dispensary Named
after Academician L.S. Barbarash,
35, Kuznetsova St., Novokuznetsk, 654005.
Phone/Fax: +7 (3843) 71-00-75.

Inna V. Dadyka

Candidate of Medical Sciences,
Head of Therapy Department.
Email: innad2208@mail.ru

Андреева Ирина Валерьевна
врач-терапевт.
E-mail: irinaandreeva@inbox.ru

Головина Ирина Александровна
врач-терапевт.
E-mail: lag1984@yandex.ru

Чужикова Елена Петровна
врач-терапевт.
E-mail: chuzhikova-lena@mail.ru

Irina V. Andreeva
General Practitioner.
Email: irinaandreeva@inbox.ru

Irina A. Golovina
General Practitioner.
Email: lag1984@yandex.ru

Elena P. Chuzhikova
General Practitioner.
Email: chuzhikova-lena@mail.ru

Поступила 26.08.2020

Submitted as of 26.08.2020

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



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 «Туберкулёз и болезни лёгких»



ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

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

ВЫЗОВ

привычному подходу

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

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки²⁻⁵
- Высокий барьер для развития резистентности²⁻⁵
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай
Торговое наименование препарата: Тивикай/Tivikay. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** долуэтегравир/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит: активное вещество: долуэтегравир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долуэтегравира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-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 долуэтегравiru или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом, пилсикаинидом 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:** Долуэтегравир 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 долуэтегравира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долуэтегравира следует оценить риски и пользу продолжения приема долуэтегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ-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, неврирапином, рифампицином и тиранавирином в сочетании с ритонавирином - 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 рекомендации 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, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах 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 лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки 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 ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долуэтегравир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ПТ1А1. Долуэтегравир также является субстратом УДФ-ПТ1А3, УДФ-ПТ1А9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долуэтегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ПТ1А1, УДФ-ПТ1А3, УДФ-ПТ1А9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долуэтегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравиринем (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, тиранавирином/ритонавирином, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрацию метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Возможно применение долуэтегравира в составе двухкомпонентной терапии с рилпивиринем для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ. Возможно применение долуэтегравира в составе двухкомпонентной терапии с ламивудином для лечения инфекции ВИЧ-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 полистилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термолабильной пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку 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 продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Аркус II» – АО «ЛеккоСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@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, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.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. Rockstroh. 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 ING114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 4. Raffi F et al, Lancet. 2013; 381(9868):735-743.5. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Регистрационное удостоверение ЛП 002536 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):1107-16.

PM-RU-DLT-ADVT-200007_ноябрь 2020

Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензии группой компаний ViiV Healthcare © Группа компаний ViiV Healthcare или ее лицензиар, 2020



Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом

Е. О. ПЕРЕЦМАНАС¹, А. А. АРТЮХОВ², М. И. ШТИЛЬМАН², И. В. ЕСИН¹, В. С. ЗУБИКОВ¹, И. А. ГЕРАСИМОВ¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов (изониазид, цикloserин, рифампицин, амикацин, канамицин, этамбутол), загруженных в образцы костного цемента и помещенных в жидкую среду для определения возможности использования подобных систем в качестве депо препарата.

Материалы и методы. Для исследования *in vitro* использовались химически чистые субстанции препаратов. Для изучения кинетики элюции препаратов применялся спектрофотометрический метод. Проведен анализ спектров поглощения препаратов в видимой и ультрафиолетовой области для выявления максимумов поглощения, и оценена устойчивость химической структуры препаратов к нагреванию. Далее изучена динамика выделения препаратов из образцов отвержденного костного цемента в статических условиях.

Результаты. Получены удовлетворительные показатели термостабильности и элюции изучаемых препаратов, что позволяет использовать их в смеси с костным цементом.

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

Для цитирования: Перецманас Е. О., Артюхов А. А., Штильман М. И., Есин И. В., Зубиков В. С., Герасимов И. А. Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 30-35. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35>

Study of elution characteristics of anti-tuberculosis drugs mixed with bone cement

E. O. PERETSMANAS¹, A. A. ARTYUKHOV², M. I. SHTILMAN², I. V. ESIN¹, V. S. ZUBIKOV¹, I. A. GERASIMOV¹

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

²Mendeleev University of Chemical Technology, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the elution characteristics of anti-tuberculosis drugs (isoniazid, cycloserine, rifampicin, amikacin, kanamycin, ethambutol) placed into bone cement samples and put in a liquid medium to determine the possibility of using such systems as a drug reservoir.

Subjects and methods. For *in vitro* studies, pure substances of the drugs were used. The spectrophotometry was used to study the elution kinetics of the drugs. Absorption spectra of the drugs in the visible and ultraviolet regions were analyzed to reveal the absorption maxima, and the resistance of the chemical structure of the drugs to heating was assessed. Further, the changes of drug release from hardened bone cement samples under static conditions were studied.

Results. It has been found that studied drugs demonstrated satisfactory parameters of thermal stability and elution which makes it possible to use them in a mixture with bone cement.

Key words: elution, absorption spectra, resistance to heat, anti-tuberculosis drugs, bone cement

For citations: Peretsmanas E.O., Artyukhov A.A., Shtilman M.I., Esin I.V., Zubikov V.S., Gerasimov I.A. Study of elution characteristics of anti-tuberculosis drugs mixed with bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 30-35. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Evgeniy O. Peretsmanas
Email: peretsmanas58@mail.ru

Применение цементных спейсеров, нагруженных антимикробными препаратами с известной противотуберкулезной активностью, при двухэтапном эндопротезировании суставов при туберкулезном артрите становится одним из перспективных направлений фтизиоортопедии [3]. Методика привлекает внимание возможностью значительно улучшить качество жизни больных за счет восстановления опорно-двигательной функции поврежденного сустава до момента установки постоянного эндо-

протеза и локально оказывать антибактериальное действие на микробный агент [2-4]. Используемые для этого лекарственные препараты должны обладать следующими свойствами: термостойкость, высокая растворимость, способность к длительному элюированию и созданию лечебной антимикробной концентрации в жидкой среде, наличие (для смешивания с цементом) порошковой формы с прописанной в инструкции возможностью внутривенного введения раствора, из нее приготовленного,

что является гарантией ее стерильности в упаковке [1, 2, 6]. По данным публикаций, отвечающих этим требованиям, препаратами с противотуберкулезной активностью являются: изониазид, канамицин, стрептомицин, амикацин, капреомидин, левофлоксацин, моксифлоксацин, амоксилав (амоксициллин с клавулановой кислотой), меропенем и, с определенными условиями, рифампицин [4, 5, 7, 8].

Цель исследования: оценка элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов (изониазид, циклосерин, рифампицин, амикацин, канамицин, этамбутол), загруженных в образцы костного цемента и помещенных в жидкую среду для определения возможности использования подобных систем в качестве депо препарата.

Материалы и методы

Для исследования *in vitro* использовались химически чистые субстанции изониазида, циклосерина, рифампицина, амикацина, канамицина, этамбутола. Три дозы каждого препарата (0,1; 0,2 и 0,3 г) смешивали с 4 г костного цемента Семех. Образцы получали в виде цилиндров диаметром 19 мм, в качестве формы использовались трехкомпонентные шприцы Plastipack 20 (рис. 1).

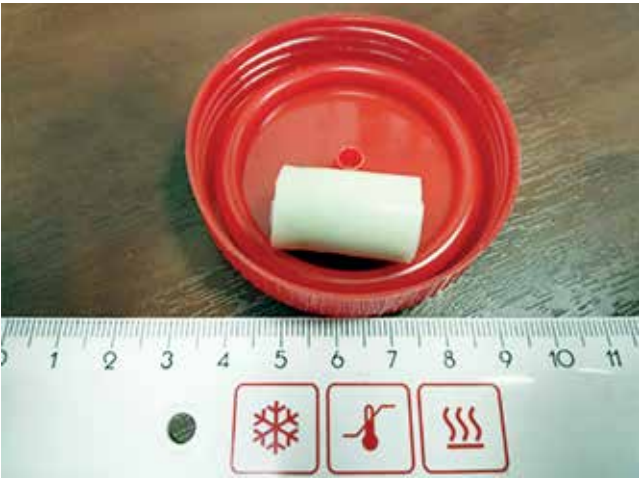


Рис. 1. Цилиндрический образец цемента, смешанного с антимикробным препаратом
Fig. 1. A cylindrical sample of cement mixed with an antimicrobial agent

Для изучения кинетики элюции препарата использовался спектрофотометрический метод анализа. На первом этапе проведен анализ спектров экстинкции препарата в видимой и ультрафиолетовой области для выявления максимумов поглощения, оценена устойчивость химической структуры препарата к нагреванию. Согласно «Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре» И 42-2-82 и ASTM F1980-07

(Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices), коэффициент соответствия между временем хранения при различных температурах определялся по формуле:

$$K = A^{\frac{t-t_0}{10}}$$

где коэффициент А, как правило, принимается равным 2. Таким образом, инкубирование препарата в водном растворе при температуре 80°С в течение 36 ч примерно соответствует инкубированию при 37°С в течение 30 сут. На втором этапе проводилось изучение динамики выделения препарата из образца отвержденного костного цемента в статических условиях. Для этого образец с препаратом помещали в физиологический раствор и инкубировали при 37°С. Соотношение объема образца и жидкой среды составляло 1 к 10. Замену физиологического раствора осуществляли через 1, 3, 7, 14 и 28 дней. Перед заменой раствора в нем определяли концентрацию препарата спектрофотометрическим методом. Для подтверждения отсутствия значимых изменений в структуре лекарственного препарата, способных влиять на точность определения концентрации растворов, снимали также спектры экстинкции в интервале длин волн от 190 до 900 нм.

Результаты исследования

В спектрах поглощения всех препаратов, за исключением рифампицина, не наблюдалось максимумов поглощения в видимой области спектра. В спектрах изониазида и D-циклосерина наблюдалось от одного до трех максимумов поглощения в областях 208-300 нм. В спектрах поглощения этамбутол дигидрохлорида, канамицин сульфата, амикацин дисульфата не обнаружено явно выраженных максимумов поглощения в изучаемых интервалах (от 190 нм) (рис. 2).

На основании полученных данных определены длины волн для проведения измерений для каждого препарата (табл. 1).

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

Table 1. Wavelengths at which measurements were made to determine the concentration of the drug in solution			
Препарат	Длина волны, λ, нм	Препарат	Длина волны, λ, нм
Изониазид	260	канамицин сульфат	268
D-циклосерин	229	амикацин дисульфат	268
Этамбутол дигидрохлорида	268	рифампицин	475

Для препаратов, имеющих один максимум поглощения (изониазид, D-циклосерин), измерения проводились при длине волны, соответствующей максимуму. Для препаратов, имеющих несколько максимумов поглощения (рифампицин), это

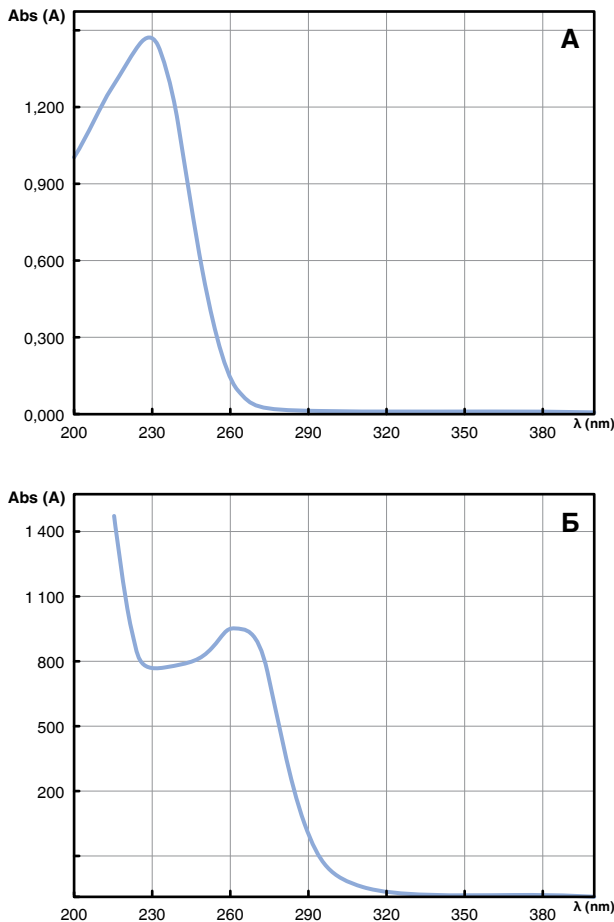


Рис. 2. Спектры поглощения изониазида (А), D-циклосерина (Б)

Fig. 2. Absorption spectra of isoniazid (A), D-cycloserine (B)

была длина волны, соответствующая максимуму в видимой части спектра или средневолновой ультрафиолетовой области. Данный выбор связан со стремлением исключить возможность перекрытия сигналов поглощения от изучаемого препарата и от метилметакрилата (жидкого компонента костного цемента). Хотя это маловероятно в силу малой растворимости метилметакрилата в воде и нахождения максимумов его поглощения в областях, близких 190 нм. Для препаратов, в спектрах которых не обнаружено явно выраженных максимумов поглощения, была произвольно выбрана длина волны 268 нм.

Ключевым аспектом как с позиций достоверности получаемых данных, так и принципиальной возможности использования такой формы лекарственного препарата для практического применения являлась оценка устойчивости препаратов в образцах к нагреванию.

Анализ спектров поглощения всех изучаемых препаратов не выявил появления дополнительных областей поглощения после инкубирования при повышенной температуре, что свидетельствовало бы о произошедших изменениях структуры вещества. Получение спектров на примере изониазида представлено на рис. 3.

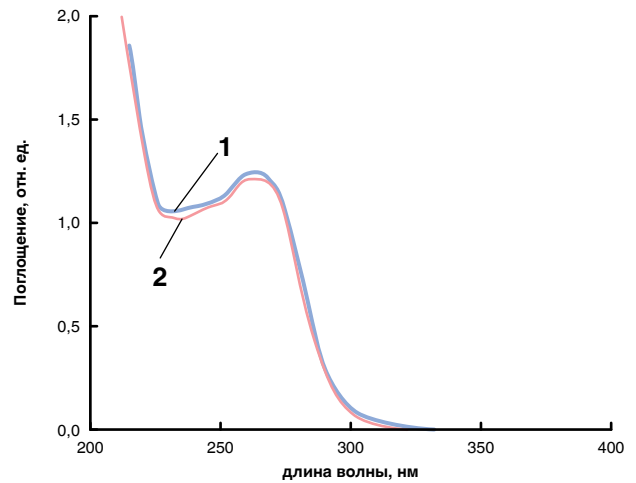


Рис. 3. Спектр экстинкции до (1) и после (2) инкубирования раствора изониазида при повышенной температуре

Fig. 3. Extinction spectrum before (1) and after (2) incubation of isoniazid solution at an elevated temperature

Полученные данные позволяют утверждать, что кратковременный нагрев до 80°C в процессе отверждения костного цемента не привел к значимой деструкции изучаемых препаратов.

При анализе динамики выделения препаратов из образцов отмечено, что все препараты в концентрациях более 5% от массы образца замедляли процесс полимеризации цемента. В силу этого во всех сериях концентрация введенного препарата не превышала 5% от массы образца (0,3 г препарата). Полученные экспериментальные данные, характеризующие динамику элюции каждого препарата в зависимости от времени, приведены на рис. 4 и в табл. 2. Согласно условиям эксперимента, через заданные промежутки времени проводилась полная замена среды вокруг образца, графическая зависимость изменения концентрации препарата в растворе от времени инкубации имела вид ломаной линии (рис. 4). Для упрощения восприятия графической информации для остальных зависимостей «нулевые» точки на график не нанесены.

Результаты исследований концентрации препаратов в растворе, скорость и степень выделения представлены в табл. 2.

Из приведенных данных следует, что для всех образцов большая часть препарата выделялась в течение 1-х сут инкубирования, причем доля выделенного препарата в процентном исчислении снижалась по мере роста количества введенного в образец препарата.

В последующие же дни скорость выделения и количество выделенного препарата снижались. При этом концентрация препарата в растворе на 3-7-е сут (вторая-третья замена среды), достигнув определенного значения (12-30 мкг/мл в зависимости от образца), в дальнейшем оставалась практически неизменной. Существенно, что при этом равновесные концентрации изучаемых препаратов, за

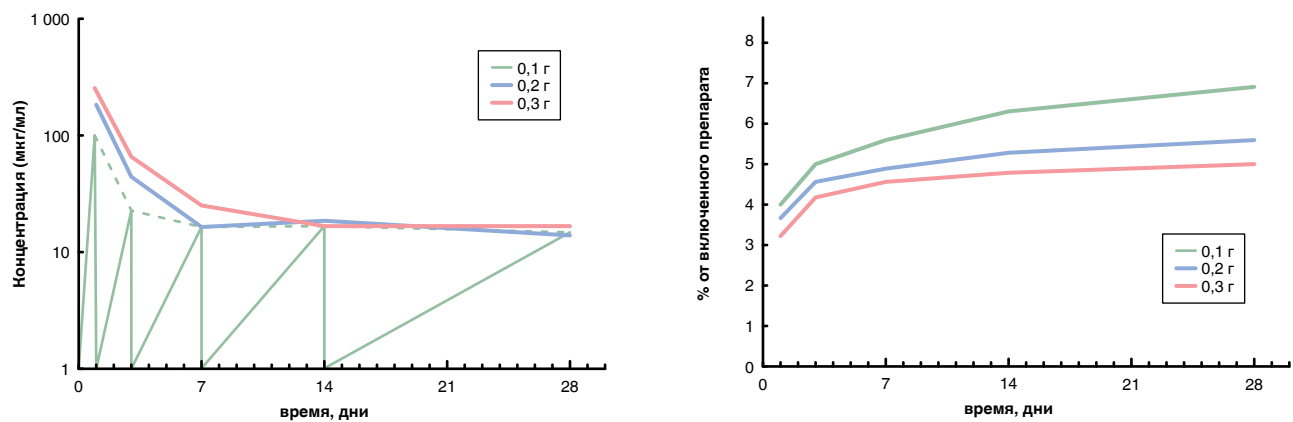


Рис. 4. Изониазид. Концентрация лекарственного препарата в растворе (логарифмическая шкала), доля выделившегося препарата

Fig. 4. Isoniazid. Concentration of the drug in solution (logarithmic scale), the proportion of the drug released

исключением изониазида, были близки или превосходили минимальную ингибирующую концентрацию *in vitro* в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Постоянство концентрации свидетельствует об установлении равновесия между скоростями сорбции и десорбции препарата. Полученные данные показывают, что доля десорбированного препарата соответствует количеству препарата, содержаще-

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

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

Сроки (дни)	Концентрация препарата в растворе, мкг/мл			Скорость изменения концентрации в растворе, (мкг/мл)/день			Доля выделившегося препарата, (нарастающий итог) %		
	Количество препарата в образце до эксперимента, г								
	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3
	Изониазид								
1	102	185	250	102	185	250	4,1	3,7	3,3
3	23	44	67	7,5	14,7	22,3	5,0	4,6	4,2
7	16	17	26	2,3	2,4	3,7	5,6	4,9	4,6
14	17	18	18	1,2	1,3	1,3	6,3	5,3	4,8
28	15	14	17	0,5	0,5	0,6	6,9	5,6	5,0
D-циклосерин									
1	144	254	362	254,0	362,0	144,0	5,8	5,08	4,8
3	27	58,0	89,0	19,3	29,7	8,9	6,8	6,24	6,0
7	24	25,0	26	3,6	3,7	3,4	7,8	6,74	6,4
14	22	21	25	1,5	1,8	1,6	8,7	7,16	6,7
28	25	24	25	0,9	0,9	0,9	9,7	7,64	7,0
Рифампицин									
1	160	282	414	160,0	160,0	414,0	6,4	5,6	5,5
3	32	74	101	10,7	24,7	33,7	7,7	7,1	6,9
7	29	26	32	4,1	3,7	4,6	8,8	7,6	7,3
14	26	22	27	1,9	1,6	1,9	9,9	8,1	7,7
28	29	26	31	1,0	0,9	1,1	11,0	8,6	8,1
Амикацин дисульфат									
1	117	206	330	117	206	330	4,7	4,1	4,4
3	23	54	74	7,8	18,0	24,6	5,6	5,2	5,4
7	21	19	23	3,0	2,7	3,3	6,5	5,6	5,7
14	19	16	20	1,4	1,1	1,4	7,2	5,9	6,0
28	21	19	23	0,8	0,7	0,8	8,1	6,3	6,3
Канамицин сульфат									
1	117	213	287	117	213	287	4,7	4,3	3,8
3	26	51	77	8,7	17,0	25,7	5,7	5,3	4,9
7	17	19	30	2,4	2,7	4,3	6,4	5,7	5,3
14	17	21	21	1,2	1,5	1,5	7,1	6,1	5,5
28	16	17	19	0,6	0,6	0,7	7,7	6,4	5,8
Этамбутол дигидрохлорид									
1	145	264	356	145	264	356	5,8	,3	4,7
3	66	112	170	22,0	37,3	56,7	7,0	7,5	7,0
7	21	23	33	3,0	3,3	4,7	7,9	8,0	7,5
14	20	19	36	1,4	1,4	2,6	8,8	8,4	7,9
28	23	23	29	0,8	0,8	1,0	9,9	8,8	8,3

Заклучение

гося в приповерхностном слое образца костного цемента толщиной всего 0,2-0,4 мм (2-4% радиуса образца), что может свидетельствовать о крайне низкой скорости диффузии препаратов в объеме имплантатов от центра образца к его периферии. При этом подобная картина наблюдается для всех препаратов, несмотря на то что их химическое строение, молекулярная масса и физико-химические характеристики (в первую очередь растворимость в воде) заметно отличаются. На основании этого можно сделать предположение о том, что динамика выделения препарата из образца сшитого костного цемента может определяться гранулометрическим составом порошка используемого препарата в силу того, что мелкие включения водорастворимого препарата будут переходить в раствор заметно быстрее. Удельная поверхность приповерхностного слоя после перехода частиц в раствор и образования микро-неоднородностей (микродефектов, полостей, каналов) в случае мелких частиц будет заметно выше [3], что будет вести к адсорбции большого количества перешедшего в раствор препарата и снижению его равновесной концентрации в растворе.

На основании проведенного исследования можно говорить об удовлетворительных показателях термостабильности и элюции изучаемых препаратов при использовании их в смеси с костным цементом.

Использование концентраций препаратов выше 5% приводит к замедлению полимеризации цемента. Не выявлена корреляция между химическим строением, свойствами всех исследуемых препаратов и динамикой их выделения из образцов отвержденного костного цемента. Изучение динамики выделения лекарственного препарата из образца в статических условиях показало сравнительно низкую скорость и полноту выделения в силу достаточно быстрого достижения равновесной концентрации препарата в растворе. Результаты исследования демонстрируют принципиальную возможность создания систем с контролируемым выделением лекарственных препаратов (изониазида, циклосерина, рифампицина, амикацина, канамицина, этамбутола), погруженных в костный цемент.

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. Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review // *BioMed research international*. – 2017. – Vol. 2017.
2. Athans V., Veve M. P., Davis S. L. Trowels and tribulations: review of antimicrobial-impregnated bone cements in prosthetic joint surgery // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2017. – Vol. 37, № 12. – P. 1565-1577.
3. Chang C. H., Hu C. C., Chang Y., Hsieh P. H., Shih H. N., Ueng S. W. N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. e0203585.
4. Galvez-Lopez R., Pena-Monje A., Antelo-Lorenzo R., Guardia-Olmedo J., Moliz J., Hernandez-Quero J., Parra-Ruiz J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 78, № 1. – P. 70-74.
5. Han C. D., Oh T., Cho S. N., Yang J. H., Park K. K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an in vitro study // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2013. – Vol. 471, № 7. – P. 2400-2406.
6. Lee J. H., Han C. D., Cho S. N., Yang I. H., Lee W. S., Baek S. H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have in vitro activity for musculoskeletal tuberculosis? // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2017. – Vol. 475, № 11. – P. 2795-2804.
7. Lee J. H., Shin S. J., Cho S. N., Baek S. H., Park K. K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement // *J. Arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 864-869.
8. Masri B. A., Duncan C. P., Jewesson P., Ngui-Yen J., Smith J. Streptomycin-loaded bone cement in the treatment of tuberculous osteomyelitis: an adjunct to conventional therapy // *Canad. J. Surgery*. – 1995. – Vol. 38, № 1. – P. 64.
1. Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review. *BioMed Research International*, 2017, vol. 2017.
2. Athans V., Veve M.P., Davis S.L. Trowels and tribulations: review of antimicrobial-impregnated bone cements in prosthetic joint surgery. *Pharmacotherapy, The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2017, vol. 37, no. 12, pp. 1565-1577.
3. Chang C.H., Hu C.C., Chang Y., Hsieh P.H., Shih H.N., Ueng S.W.N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis. *PloS one*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. e0203585.
4. Galvez-Lopez R., Pena-Monje A., Antelo-Lorenzo R., Guardia-Olmedo J., Moliz J., Hernandez-Quero J., Parra-Ruiz J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 78, no. 1, pp. 70-74.
5. Han C.D., Oh T., Cho S.N., Yang J.H., Park K.K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an in vitro study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2013, vol. 471, no. 7, pp. 2400-2406.
6. Lee J.H., Han C.D., Cho S.N., Yang I.H., Lee W.S., Baek S.H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have in vitro activity for musculoskeletal tuberculosis? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2017, vol. 475, no. 11, pp. 2795-2804.
7. Lee J.H., Shin S.J., Cho S.N., Baek S.H., Park K.K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement. *J. Arthroplasty*, 2020, vol. 35, no. 3, pp. 864-869.
8. Masri B.A., Duncan C.P., Jewesson P., Ngui-Yen J., Smith J. Streptomycin-loaded bone cement in the treatment of tuberculous osteomyelitis: an adjunct to conventional therapy. *Canad. J. Surgery*, 1995, vol. 38, no. 1, pp. 64.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.

Перецманас Евгений Оркович

руководитель отдела исследований внелегочного
туберкулеза.

E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Есин Игорь Викторович

старший научный сотрудник отдела исследований
внелегочного туберкулеза.

E-mail: yesin.doc@gmail.com

Зубиков Владимир Сергеевич

ведущий научный сотрудник отдела исследований
внелегочного туберкулеза.

E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Герасимов Илья Александрович

врач – травматолог-ортопед туберкулезного отделения
для больных внелегочным туберкулезом.

E-mail: ilya-1559@rambler.ru

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева» Минобрнауки РФ,
125047, Москва, Миусская пл., д. 9.

Тел.: + 7 (499) 972-48-08.

Артюхов Александр Анатольевич

профессор кафедры биоматериалов.

E-mail: artyukhov@muctr.ru

Штильман Михаил Исаакович

профессор кафедры биоматериалов.

E-mail: shtilman@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthiopulmonology
and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473

Evgeniy O. Peretsmanas

Head of Extrapulmonary Tuberculosis
Research Department.

E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Igor V. Esin

Senior Researcher of Extrapulmonary Tuberculosis
Research Department.

E-mail: yesin.doc@gmail.com

Vladimir S. Zubikov

Leading Researcher of Extrapulmonary Tuberculosis
Research Department.

E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Ilya A. Gerasimov

Traumatologist and Orthopedist of Extrapulmonary
Tuberculosis Unit Department.

E-mail: ilya-1559@rambler.ru

Mendeleev University
of Chemical Technology,
9, Miusskaya St., Moscow, 125047.
Phone: +7 (499) 972-48-08.

Aleksandr A. Artyukhov

Professor of Biomaterials Department.

E-mail: artyukhov@muctr.ru

Mikhail I. Shtilman

Professor of Biomaterials Department.

E-mail: shtilman@yandex.ru

Поступила 18.08.2020

Submitted as of 18.08.2020



Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией

М. П. КОСТИНОВ^{1,2}, В. В. ГАЙНИТДИНОВА², С. В. КАЖАРОВА¹, В. Н. ЗОРИНА³, В. Б. ПОЛИЩУК¹, А. Е. ВЛАСЕНКО⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, РФ

²ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ

⁴Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние иммуномодуляторов на маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты ($n = 64$) с нетяжелой формой ВП ($39,62 \pm 9,82$ года, CRB – $650,15 \pm 0,04$ балла). Пациенты разделены на группы: 1-я группа (контроль) получала только стандартную терапию ВП; в двух других группах одновременно со стандартной терапией назначали иммуномодуляторы: во 2-й группе – бактериальный лизат (БЛ), в 3-й группе – азоксимера бромид (АБ). В крови больных определяли концентрации ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивного белка (СРБ), лактоферрина в сроки до лечения (1 день), на 13-й и 60-й дни наблюдения.

Результаты. Исходная концентрация ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и лактоферрина у больных пациентов была статистически значимо выше нормы. Установлено значимое снижение уровня ФНО- α , ИЛ-6, СРБ у всех больных на 13-й и 60-й дни наблюдения по сравнению с 1-м днем, максимальное – у пациентов, получавших иммуномодуляторы. Наибольшее снижение концентрации лактоферрина на 60-й день наблюдения отмечалось в группе больных, принимавших БЛ. Динамика интенсивности снижения концентрации ФНО- α и ИЛ-6 на 13-й и 60-й дни была также статистически значимо более выражена (по сравнению с группой контроля). Динамика интенсивности снижения от исходного уровня на 13-й и 60-й дни по ФНО- α в группе БЛ составила 44 [-64; -32]% и 85 [-89; -82]%; в группе АБ – 28 [-40; -20]% и 82 [-86; -80]%; по ИЛ-6 в группе БЛ – 32 [-40; -18]% и 86 [-90; -85]%, в группе АБ – 45 [-53; -38]% и 86 [-88; -84]%. В группе контроля данный показатель для ФНО- α составил 18 [-32; -8]% и 64 [-78; -56]%, для ИЛ-6 – 11 [-20; -1]% и 75 [-81; -74]%.

Заключение. Включение иммуномодуляторов (БЛ, АБ) в комплексное лечение пациентов с нетяжелой ВП приводит к статистически значимому снижению концентрации биомаркеров острой фазы воспаления на 13-й и 60-й дни.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, иммуномодуляторы, медиаторы воспаления, цитокины, лактоферрин, лечение

Для цитирования: Костинов М. П., Гайнитдинова В. В., Кажарова С. В., Зорина В. Н., Полищук В. Б., Власенко А. Е. Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 36-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-36-43>

The effect of immunomodulators on various markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia

M. P. KOSTINOV^{1,2}, V. V. GAYNITDINOVA², S. V. KAZHAROVA¹, V. N. ZORINA³, V. B. POLISCHUK¹, A. E. VLASENKO⁴

¹Research Institute of Vaccines and Serums Named after I. I. Mechnikov, Moscow, Russia

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

³Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

⁴Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the effect of immunomodulators on markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia (CAP).

Subjects and methods. Patients ($n = 64$) with mild CAP (39.62 ± 9.82 years, CRB – 650.15 ± 0.04 scores) were enrolled in the study. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (control) received only standard CAP therapy; in the other two groups, immunomodulators were prescribed simultaneously with standard therapy: in Group 2 – bacterial lysate (BL), in Group 3 – azoximer bromide (AB). In the patients, the blood levels of IL-6, TNF- α , C-reactive protein (CRP), lactoferrin were tested before treatment (day 1), and on days 13 and 60 of observation.

Results. The initial levels of TNF- α , IL-6, CRP and lactoferrin in the patients were statistically significantly higher above normal ones. A significant decrease in the levels of TNF- α , IL-6, CRP was found in all patients on the 13th and 60th days of observation compared to the 1st day, the maximum reduction was observed in the patients receiving immunomodulators. The biggest decrease in the level of lactoferrin on the 60th day of observation was noted in the group of patients taking BL. The changes in the rate of TNF- α and IL-6 levels decrease on the 13th and 60th days were also statistically significantly more pronounced (compared to the control group). The changes in the rate of decreasing from the baseline on the 13th and 60th days in TNF- α in the BL Group made 44 [-64; -32]% and 85 [-89; -82]%; in the AB Group – 28 [-40; -20]% and 82 [-86; -80]%; in IL-6 in the BL group – 32 [-40; -18]% and 86 [-90; -85]%, in the AB group – 45 [-53; -38]% and 86 [-88; -84]%. In the control group, this parameter for TNF- α was 18 [-32; -8]% and 64 [-78; -56]%, for IL-6 – 11 [-20; -1]% and 75 [-81; -74]%.

Conclusion. The addition of immunomodulators (BL, AB) to the therapy of patients with mild CAP results in statistically significant decrease in the blood levels of biomarkers of the acute inflammation phase on the 13th and 60th days.

Key words: community-acquired pneumonia, immunomodulators, inflammatory mediators, cytokines, lactoferrin, treatment

For citations: Kostinov M.P., Gaynitdinova V.V., Kazharova S.V., Zorina V.N., Polischuk V.B., Vlasenko A.E. The effect of immunomodulators on various markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 36-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-36-43>

Для корреспонденции:

Гайнитдинова Вилия Вилевна
E-mail: ivv_08@mail.ru

Correspondence:

Viliya V. Gaynitdinova
Email: ivv_08@mail.ru

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью, существенным вкладом в структуру смертности населения и значительными затратами на оказание медицинской помощи [2, 12, 20, 24]. Чаще всего возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenza*, а также *S. aureus* и *L. pneumophila*. Большой вклад в патогенез заболевания вносят снижение неспецифической резистентности организма, дисфункция локального и системного иммунитета, нарушение процессов свободнорадикального окисления [6, 22]. Токсичные продукты жизнедеятельности бактериальных патогенов и условно-патогенной флоры, индуцирующей развитие пневмонии, могут вызывать явления выраженной интоксикации и неадекватного иммунного ответа даже при легком течении заболевания. Считается общепризнанным, что значительная часть повреждений легких, наблюдаемых при пневмонии, является последствием цитокинового шторма – гиперсекреции провоспалительных цитокинов, провоцирующих нарушения коагуляции, апоптоз клеток микроокружения и прогрессию патологических процессов [13, 21]. Значительную опасность представляет все большее распространение антибиотикорезистентных штаммов, способных не только исказить иммунный ответ, но и приводить к формированию устойчивости к патогенетической терапии [8]. Это обосновывает необходимость комплексного подхода к лечению ВП, включая использование иммунокорректирующих препаратов [4, 5, 10].

Согласно результатам проведенных клинических исследований, большинство бактериальных иммуномодулирующих препаратов (механических бактериальных лизатов) демонстрируют превосходную безопасность и снижают активность проявления инфекций дыхательных путей. В ряде случаев их применение позволяет снизить количество назначаемых антибиотиков и других препаратов с сохранением эффективности терапии [21]. Считается, что распознавание дендритными клетками бактериальных антигенов в составе подобных препаратов приводит к активации иммунного ответа и выработке антител В-клетками, при этом повышается фагоцитарная активность макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается продукция лизоцима и секреторного компонента IgA (sIgA) [8]. Это способствует повышению устойчивости организма. Подкожное введение иммуномодуляторов бактериальной природы приводит к поляризации

иммунного ответа, преимущественно по Th1-типу, отмечаются повышение цитотоксичности NK-клеток, увеличение экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 [6].

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ по применению бактериальных вакцин в лечении хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [1, 7, 9, 11]. Однако исследования эффективности применения иммуномодуляторов при ВП разрозненны и не всегда доказательны.

Цель работы: оценить влияние иммуномодуляторов на маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой ВП.

Материалы и методы

Клинический набор материала проводился на базе Городской клинической больницы № 57 (г. Москва), ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Городской клинической больницы № 1 (г. Нальчик), Республиканской клинической больницы Кабардино-Балкарской Республики (г. Нальчик).

В исследование включены взрослые пациенты ($n = 54$) с нетяжелой формой ВП. При постановке диагноза и назначении лечения пневмонии руководствовались Федеральными клиническими рекомендациями по ведению взрослых больных ВП (2010, 2014 г.). Диагноз нетяжелой ВП ставился на основании клинических, объективных данных (не менее 2 критериев из следующих: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, кашель с мокротой, физикальные данные – укорочение перкуторного звука, фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и/или сдвиг влево $> 10\%$ и рентгенологическое подтверждение (наличие очагово-инфильтративных изменений не более чем в одном сегменте легкого). Оценка тяжести ВП проводилась по шкале CRB-65, при этом в исследование включались больные с результатом < 1 балла, что соответствует нетяжелому течению заболевания, лечение которого проводится в амбулаторных условиях [12].

Дополнительно обследована группа из 15 практически здоровых лиц во время плановой диспансеризации (группа здоровых).

Критерии включения в исследование: больные с нетяжелой формой ВП, наблюдавшиеся и получавшие лечение амбулаторно; возраст 18-60 лет; добровольцы, способные выполнять требования протокола и подписавшие информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: инфильтрация легочной ткани более чем в одном сегменте легкого; сопутствующие заболевания (легочные) – муковисцидоз, абсцесс легких, эмпиема плевры, активный туберкулез; сопутствующие заболевания (внелегочные) – хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, синдром мальабсорбции, хроническая почечная и печеночная недостаточность, вирусные гепатиты В и С, злокачественные образования, иммунодефицитные состояния; лица, получавшие препараты иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала исследования; длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов в течение 6 мес., предшествующих исследованию; хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков; беременность и лактация; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, индекс массы тела, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования (общий и биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мокроты, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки), определялись сопутствующие заболевания.

Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (контроль, $n = 15$) получала только стандартную терапию без применения иммуномодуляторов; 2-я группа (БЛ; $n = 19$) получала бактериальный лизат (БЛ) (бронхо-ваксом, OMPharma S.A., Швейцария) 7 мг 1 раз в сутки, один цикл 30 дней, а затем два цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней; 3-я группа (АБ; $n = 20$) получала азоксимера бромид (АБ) (полиоксидоний, НПО Петровакс Фарм ООО, Россия) 6 мг внутримышечно, 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее через день (на курс 10 инъекций). Иммуномодуляторы назначались одновременно с началом стандартной (антибактериальной и симптоматической) терапии.

Измерение концентрации сывороточных/плазменных биомаркеров воспаления проводилось в день обращения (1-й), а также на 13-й и 60-й день наблюдения. Образцы крови были получены из локтевой вены, сыворотка отделена центрифугированием (3 000 об/мин), образцы замораживались до проведения исследования коллекций.

Определение уровня ФНО- α , ИЛ-6 проводилось методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа со специфическими реактивами фирмы R&D Diagnostic, Inc (США), лактоферрина – с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО Вектор-Бест, Россия) согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора (Multiscan, Финляндия). Для количественного определения С-реактивного белка (СРБ) использовали латексный иммунотурбидиметрический метод

(анализатор «Beckman Coulter» серии AU и реагенты «CRP Latex», Россия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, то для сравнения групповых средних использовался параметрический t -критерий Стьюдента, если не соответствовало – сравнительный анализ показателей групп проводился непараметрическими методами. Сравнение двух независимых выборок по количественному показателю проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, трех – критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с использованием критерия Стила – Двасса. Сравнение трех и более зависимых выборок (одна группа в разные моменты времени) выполнялось с помощью критерия Фридмана, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения с применением апостериорного критерия Немени.

Значения концентрации биомаркеров представлены в виде $\text{Mean (M)} \pm \text{SD}$, изменение относительно исходного уровня представлено медианой и интерквартильным размахом ряда индивидуальных изменений, выраженных в процентах. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В проведенном исследовании ВП соответствовала диагностическим критериям пневмонии нетяжелого течения. У всех исследуемых пациентов ($n = 54$) отмечались клинические проявления нетяжелой ВП, лечение которой рекомендуется проводить в амбулаторных условиях [12]. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Анализ периферической крови у исследуемых больных выявил характерные для воспалительного процесса статистически значимые изменения: умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, моноцитоз, увеличение СОЭ (лейкоциты, $\times 10^9/\text{л} - 7,63 \pm 1,67$ против $5,16 \pm 0,59$ у здоровых, $p = 0,001$; моноциты, % – $5,37 \pm 0,20$ против $4,81 \pm 0,56$ у здоровых, $p = 0,001$; СОЭ, мм/ч – $27,42 \pm 1,64$ против $5,60 \pm 0,83$ у здоровых, $p = 0,001$). Отмечено умеренное снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами ($27,84\% \pm 3,97 \times 10^9/\text{л}$ против $32,47\% \pm 3,21 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$).

Известно, что при развитии иммунного ответа организма на патоген активируются синтез и секреция целого ряда провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, хемокины и др.). Выявленное в нашем исследовании статистически значимое

Таблица 1. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика больных с ВП
Table 1. Clinical and laboratory parameters of CAP patients

Показатели	Данные по объединенной группе (1 + 2 + 3 группы) (n = 54)
Возраст, годы М ± m	39,62 ± 9,82
Муж/жен (абс.)	36/35
ИК, пачка/лет	11,47 ± 4,63
ИМТ, кг/м ²	20,83 ± 2,36
CRB-65, баллы	0,15 ± 0,04
ЧДД, мин	18,11 ± 1,21
SpO ₂ , %	96,55 ± 1,11
ЧСС, мин	76,38 ± 9,54
САД, мм рт. ст.	127,18 ± 16,51
ДАД, мм рт. ст.	77,13 ± 8,57
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,63 ± 1,67
Общий белок, г/л	62,61 ± 4,31
Креатинин, мкмоль/л	78,77 ± 15,34
Общий холестерин, ммоль/л	5,09 ± 0,97
Глюкоза крови, ммоль/л	5,47 ± 1,01
СРБ, мг/мл	22,07 ± 4,77

Примечание: ИК – индекс курения, ИМТ – индекс массы тела, CRB-65 – шкала (спутанность сознания, частота дыхания, артериальное давление, возраст > 65 лет); ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация крови кислородом, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СРБ – С-реактивный белок

повышение концентрации ФНО-α, ИЛ-6 в группах больных в 1-е сут наблюдения, по сравнению с группой здоровых лиц, согласуется с результатами, полученными ранее [5], и рекомендациями использовать данные цитокины как маркеры пневмококковой инфекции, а также в прогнозе степени тяжести инфекционного процесса [14, 18]. По данным нашего исследования в 1-й день наблюдения сывороточное содержание ФНО-α и ИЛ-6

было сопоставимо между группами пациентов с ВП (табл. 2) и статистически значимо превышало таковые в группе здоровых (ФНО-α – 2,20 ± 0,24 и ИЛ-6 – 1,40 ± 0,19 пг/мл соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях).

На 13-й день лечения выявлено статистически значимое снижение уровня ФНО-α и ИЛ-6 во всех группах по сравнению с их исходным уровнем ($p = 0,03$ в 1-й группе и $p = 0,01$ во 2-й и 3-й группах). Снижение уровня ФНО-α и ИЛ-6 было статистически значимо более выражено (по сравнению с 1-й группой) в группе 2 (БЛ): до $13,7 \pm 3,4$ и $22,8 \pm 3,6$ пг/мл; в группе (АБ): до $14,8 \pm 2,9$ и $23,5 \pm 3,8$ пг/мл соответственно. В 1-й группе концентрация ФНО-α снизилась до $19,5 \pm 2,3$ пг/мл, ИЛ-6 – до $28,3 \pm 3,2$ пг/мл (табл. 2).

На 60-й день исследования отмечено дальнейшее статистически значимое снижение уровня ФНО-α и ИЛ-6 во всех группах. Максимально низкие, статистически значимо отличавшиеся от группы контроля показатели определяемых биомаркеров воспалительной реакции выявлены у пациентов групп БЛ ($p = 0,001$) и АБ ($p = 0,001$).

Интенсивность динамики снижения концентрации ФНО-α и ИЛ-6 на 13-й и 60-й дни была также статистически значимо более выражена в группах БЛ и АБ по сравнению с группой контроля. Динамика интенсивности снижения от исходного уровня на 13-й и 60-й дни для ФНО-α в группе БЛ составила 44 [-64; -32]% и 85 [-89; -82]%; в группе АБ – 28 [-40; -20]% и 82 [-86; -80]%; для ИЛ-6 в группе БЛ – 32 [-40; -18]% и 86 [-90; -85]% и в группе АБ – 45 [-53; -38]% и 86 [-88; -84]%. В группе контроля данный показатель для ФНО-α составил 18 [-32; -8]% и 64 [-78; -56]%, ИЛ-6 – 11 [-20; -1]% и 75 [-81; -74]%.

В группе БЛ на 60-й день наблюдения динамика снижения концентрации ФНО-α была несколько выше, но без статистически значимых различий, чем в группе АБ ($p = 0,24$), рис. 1а. Интенсивность снижения концентрации ИЛ-6 на 60-й день в группах БЛ и АБ не различалась ($p = 0,72$), рис.1б.

Таблица 2. Концентрация ФНО-α, ИЛ-6 исходно и в динамике на фоне лечения в группах сравнения, М ± σ
Table 2. Blood levels of TNF-α, IL-6 at baseline and changes during treatment in comparison groups, M ± σ

Группы	ФНО-α, (пг/мл), М ± σ			ИЛ-6, пг/мл, М ± σ		
	1 день	13 дней	60 дней	1 день	13 дней	60 дней
Группа 1 (контроль)	26,0 ± 5,1	19,5 ± 2,3	8,0 ± 2,9	32,7 ± 6,4	28,3 ± 3,2	7,2 ± 1,5
Группа 2 (БЛ)	26,5 ± 3,7	13,7 ± 3,4	3,8 ± 1,2	32,7 ± 4,1	22,8 ± 3,6	4,2 ± 1,2
Группа 3 (АБ)	26,6 ± 4,7	14,8 ± 2,9	4,4 ± 1,2	33,2 ± 3,4	23,5 ± 3,8	4,8 ± 1,6
Сравнение групп ¹	N = 0,67, $p = 0,71$	N = 20,2, $p < 0,001$	N = 19,3, $p < 0,001$	N = 0,53, $p = 0,77$	N=14,3, $p = 0,001$	N = 19,9, $p < 0,001$
Парные сравнения	–	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,65$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,33$	–	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,85$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,56$

Примечание: ¹ – омнибусный тест проводили с помощью критерия Крускала – Уоллиса, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения апостериорным критерием Стила – Двасса, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – значимость различий между указанными группами

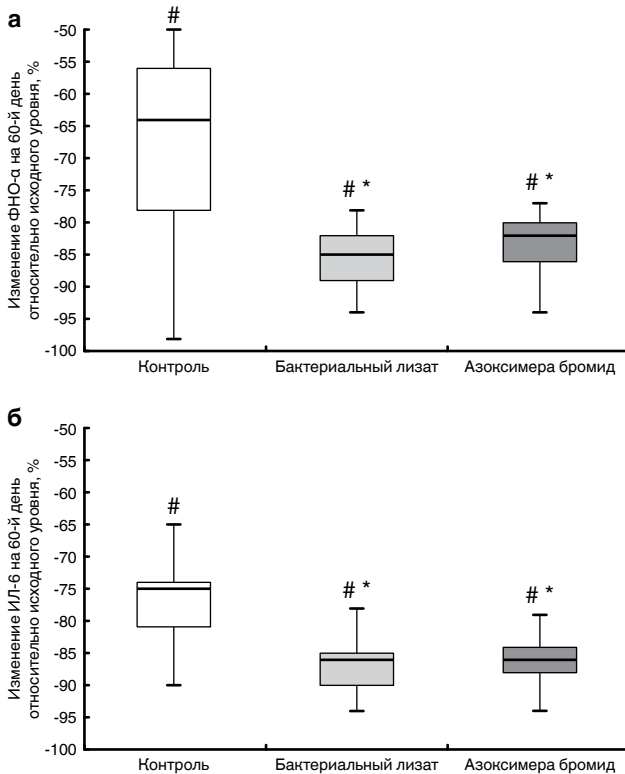


Рис. 1. Динамика снижения концентрации ФНО-α (а) и ИЛ-6 (б) на фоне лечения в группах сравнения; # – значение показателя статистически значимо отличается от исходного уровня при $p \leq 0,05$, * – изменения показателя статистически значимо отличаются от группы контроля при $p \leq 0,05$

Fig. 1. Changes in the decrease of blood levels of TNF-α (a) and IL-6 (b) during treatment in the comparison groups; # – the value of the parameter is statistically significantly different from baseline at $p \leq 0.05$, * – changes in the parameter are statistically significantly different from the control group at $p \leq 0.05$

Выявленное нами к 13-му дню лечения снижение уровней изученных цитокинов и нормализация их уровней к 60-му дню наблюдений, более выраженные в группе БЛ и группе АБ, можно отнести к благоприятным факторам, способствующим уменьшению количества возможных осложнений. Это предположение совпадает с мнением других авторов, отмечавших благоприятное воздействие иммуотропных препаратов, в частности бронхо-ваксома на динамику провоспалительных цитокинов [25], и указывавших на сокращение дальнейшего распространения и усугубления воспалительных процессов в легких.

Проведенное нами исследование подтвердило диагностическую ценность СРБ при ВП – ранее неоднократно высказывалось предложение использовать СРБ, наряду с определением уровня лейкоцитов и прокальцитонина, не только в качестве биомаркера воспаления, но и для оценки степени тяжести ВП у детей и взрослых [15, 19, 23]. Исходное содержание СРБ (в первый день обследования)

у больных с нетяжелой ВП (объединенная группа) статистически значимо превышала его содержание у здоровых лиц: $22,08 \pm 1,98$ мг/мл против $1,50 \pm 0,83$ мг/мл ($p < 0,001$). В исследуемых группах больных его значения были сопоставимы, рис. 2.

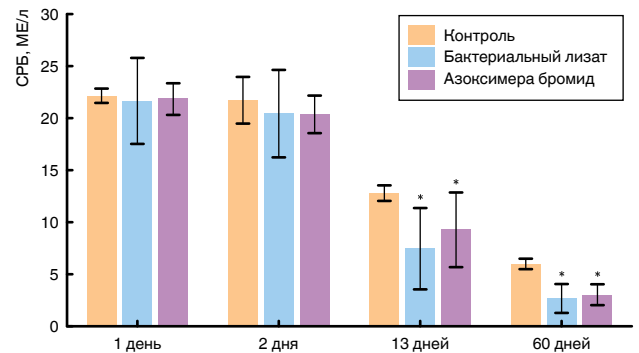


Рис. 2. Концентрация СРБ исходно и в динамике на фоне лечения в группах сравнения;

* – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой контроля

Fig. 2. CRP level at baseline and its changes during treatment in comparison groups;

* – statistically significant differences ($p \leq 0.05$) compared with the control group

На 13-й день лечения, по сравнению с исходным содержанием в сыворотке крови, выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ во всех группах – от 42 до 66%, однако максимальным это снижение было в группе БЛ (с $21,7 \pm 4,1$ до $7,5 \pm 3,9$ МЕ/л, $p = 0,003$) и группе АБ (с $21,9 \pm 1,5$ до $9,3 \pm 3,5$ МЕ/л, $p = 0,001$), соответственно уровень СРБ на 13-й день лечения в данных группах был статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$ в обоих случаях). В процентном соотношении динамика снижения концентрации СРБ к 60-му дню наблюдений была отмечена в группе БЛ (на 89%), в группе АБ (на 85%) и в группе контроля (на 73%).

Роль лактоферрина в патогенезе ВП мало изучена. Однако известно, что данный белок способен модулировать синтез цитокинов, окислительно-восстановительные процессы, может прямо и опосредованно подавлять развитие бактериальной инфекции, в том числе по отношению к антибиотикорезистентным штаммам, профилактировать повреждение легких на модели пневмонии [3, 16, 17]. В проведенном исследовании концентрация лактоферрина в сыворотке крови больных внутрибольничной пневмонией в 1-й день исследования была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ($2,31 \pm 0,64$ мг/мл против $0,73 \pm 0,05$ мг/мл, $p < 0,001$). Группы пациентов с нетяжелой ВП, принимавших иммуномодуляторы, а также контрольная группа больных были сопоставимы между собой по уровню лактоферрина. Согласно данным литературы, исходное высокое содержание лактоферрина у больных является следствием его ак-

тивного высвобождения из нейтрофильных гранул при воспалении, данный белок является чувствительным позитивным реактантом воспалительной реакции [3].

На 13-й день исследования по сравнению с 1-м днем отмечалось статистически значимое снижение уровня лактоферрина во всех группах исследования: на 14% в группе контроля ($p = 0,03$), на 37% в группе БЛ ($p = 0,002$) и на 26% в группе АБ ($p = 0,002$). При этом интенсивность снижения в группе БЛ была статистически значимо более выражена, чем в группе контроля ($p = 0,03$).

На 60-й день исследования уровень лактоферрина снижался во всех группах обследованных на 40-54% относительно исходного уровня. Максимальное снижение концентрации лактоферрина наблюдалось в группе БЛ.

На 13-й и 60-й дни исследования отмечено значимое снижение уровня лактоферрина во всех группах исследования, однако в группе БЛ интенсивность снижения была более выражена, что подтверждает более быструю нормализацию обменных процессов на фоне применения иммунокорректоров в составе терапии ВП.

Все 54 пациента из групп исследования успешно закончили лечение ВП, нежелательных явлений на

препараты, использованные для лечения, у них не отмечено.

Вышеизложенное позволяет заключить, что применение иммуномодуляторов способствует более сбалансированному процессу выздоровления по нормализации цитокинов и других факторов, активно высвобождающихся при развитии воспалительной реакции на инфекцию. В частности, быстрое и плавное снижение в крови концентрации цитокинов, СРБ, лактоферрина является дополнительной профилактикой постпневмонического фиброза легочной ткани. Учитывая, что в исследовании участвовали только пациенты с нетяжелой ВП, ряд изменений зафиксирован только в виде тенденций, однако совокупность результатов подтверждает эффективность применения как бактериального, так и синтетического иммуномодуляторов.

Заключение

Включение иммуномодуляторов (БЛ, АБ) в комплексное лечение пациентов с нетяжелой ВП приводит к статистически значимому снижению концентрации биомаркеров острой фазы (ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и лактоферрина) на 13-й и 60-й дни.

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

Информация о спонсорстве: работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (государственная регистрация темы № 116032510013).

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

Information about sponsorship: this study was carried out in accordance with the research plan of Research Institute of Vaccines and Serums Named after I.I. Mechnikov (Topic State Registration no. 116032510013).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Нуралиева Г. С., Гайнитдинова В. В., Баймаканова Г. Е., Со А. К., Мерзоева З. М. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92, № 4. – С. 57-63.
2. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с. – ISBN 978-5-9704-5545-6.
3. Зорина В. Н., Зорин Н. А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии // *ЖМЭИ*. – 2013. – № 3. – С. 111-117.
4. Коровкина Е. С., Костинов М. П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2019. – № 2. – С. 100-109.
5. Мавзютова Г. А., Фазлыева Р. М., Тюрина Е. Б. и др. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях // *Медицинская иммунология*. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 605-612.
6. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Gaynitdinova V.V., Bajmakanova G.E., So A.K., Merzhoeva Z.M. Clinical efficacy of mechanical bacterial lysate in the prevention of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 57-63. (In Russ.)
2. Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I. L., Schukin Yu.V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
3. Zorina V.N., Zorin N.A. Protein components of innate immunity in protection against pathogenic invasion. *JMEI*, 2013, no. 3, pp. 111-117. (In Russ.)
4. Korovkina E.S., Kostinov M.P. Immune mechanisms of community-acquired pneumonia and COPD due to infectious etiology and methods of immunotherapy. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2019, no. 2, pp. 100-109. (In Russ.)
5. Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Tyurina E.B. et al. Specific features of immune disorders in community-acquired pneumonia. *Meditinskaya Immunologiya*, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 605-612. (In Russ.)
6. Nikulin B.A. *Otsenka i korrektsiya immunnogo statusa*. [Assessment and management of the immune status disorders]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 376 p.

7. Протасов А. Д., Жестков А. В., Лаврентьева Н. Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 4. – С. 80-84.
8. Респираторная медицина: Руководство / под ред. акад. РАН А. Г. Чучалина, 2-е изд., перераб. и доп. – Т. 2. – М.: Литтерра, 2017. – 544 с.
9. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – Т. 6, № 19. – С. 24-27.
10. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (1-е изд.) / под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. – М., ООО АТМО, 2016. – 128 с.
11. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Изд. 2-е, доп. / под ред. Костинова М. П., Чучалина А. Г. – М.: Группа МДВ, 2018. – 304 с.
12. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А., Рачина С. А., Фесенко О. В. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 13-48.
13. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39, № 5. – P. 529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
14. Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I. Cytokines profile and its connection with disease severity in community-acquired pediatric pneumonia // *Georgian Med. News.* – 2018. – № 284. – P. 103-108.
15. Li W. Q., Chen Y., Liu T. J. et al. Serum procalcitonin, white blood cell and hypersensitive C-reactive protein combined with age established a new prediction model in predicting ICU admission in adult community-acquired pneumonia patients // *Clin. Lab.* – 2020. – Vol 66, № 5. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191008. *Pediatrics.* 2020 May 13. pii: e20193728. doi: 10.1542/peds.2019-3728.
16. León-Sicairens N., Angulo-Zamudio U. A., Vidal J. E., López-Torres C. A., Bolscher J. G., Nazmi K., Reyes-Cortes R., Reyes-López M., de la Garza M., Canizalez-Román A. Bactericidal effect of bovine lactoferrin and synthetic peptide lactoferrin chimera in *Streptococcus pneumoniae* and the decrease in luxS gene expression by lactoferrin // *Biometals.* – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 969-980. doi: 10.1007/s10534-014-9775-y.
17. Mahdi L., Mahdi N., Al-Kakei S., Musafar H., Al-Joofy I., Essa R., Zwain L., Salman I., Mater H., Al-Alak S., Al-Oqaili R. Treatment strategy by lactoperoxidase and lactoferrin combination: Immunomodulatory and antibacterial activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Microb. Pathog.* – 2018. – № 114. – P. 147-152. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.056.
18. Nascimento-Carvalho E. C., Vasconcellos Â. G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies // *Pediatr. Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 169-176. doi: 10.1002/ppul.24533.
19. Omran A., Ali M., Saleh M. H., Zekry O. Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia // *Clin. Respir. J.* – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 1644-1650. doi: 10.1111/crj.12723.
20. Ramirez J. A., Wiemken T. L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 11. – P. 1806-1812.
21. Schaad U. B. Prevention of pediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85 // *Eur. Respir. Rev.* – 2005. – № 14. – P. 74-77. DOI: 10.1183/09059180.05.00009506.
22. Torres A., Blasi F., Peetermans W. E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33, № 7. – P. 1065-1079.
23. Wang Y., Zhang S., Li L., Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2019. – № 80. – P. 53-57. doi: 10.1016/j.
24. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 71-79.
7. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentieva N.E. et al. The effect of complex vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2011, no. 4, pp. 80-84. (In Russ.)
8. *Pespiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. [Respiratory medicine. Guidelines]. Chuchalin A.G., RAMS Ac., eds., 2nd Ed., vol. 2, Moscow, Litterra Publ., 2017, 544 p.
9. Ryzhov A.A., Kostinov M.P., Magarshak O.O. The use of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in patients with chronic pathology. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2004, vol. 6, no. 19, pp. 24-27. (In Russ.)
10. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine*. [Clinical immunology guide to respiratory medicine]. 1st ed., M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin, eds., Moscow, ООО АТМО Publ., 2016, 128 p.
11. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine*. [Clinical immunology guide to respiratory medicine]. 2nd ed., M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin, eds., Moscow, Gruppya MDV Publ., 2018, 304 p.
12. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. Russian Respiratory Society (RRS), Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pulmonologiya*, 2014, vol. 14, no. 4, pp. 13-48. (In Russ.)
13. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017, vol. 39, no. 5, pp. 529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
14. Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I. Cytokines profile and its connection with disease severity in community-acquired pediatric pneumonia. *Georgian Med. News*, 2018, no. 284, pp. 103-108.
15. Li W.Q., Chen Y., Liu T.J. et al. Serum procalcitonin, white blood cell and hypersensitive C-reactive protein combined with age established a new prediction model in predicting ICU admission in adult community-acquired pneumonia patients. *Clin. Lab.*, 2020, pp. 66, no. 5. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191008. *Pediatrics.* 2020 May 13. pii: e20193728. doi: 10.1542/peds.2019-3728.
16. León-Sicairens N., Angulo-Zamudio U.A., Vidal J.E., López-Torres C.A., Bolscher J.G., Nazmi K., Reyes-Cortes R., Reyes-López M., de la Garza M., Canizalez-Román A. Bactericidal effect of bovine lactoferrin and synthetic peptide lactoferrin chimera in *Streptococcus pneumoniae* and the decrease in luxS gene expression by lactoferrin. *Biometals*, 2014, vol. 27, no. 5, pp. 969-980. doi: 10.1007/s10534-014-9775-y.
17. Mahdi L., Mahdi N., Al-Kakei S., Musafar H., Al-Joofy I., Essa R., Zwain L., Salman I., Mater H., Al-Alak S., Al-Oqaili R. Treatment strategy by lactoperoxidase and lactoferrin combination: Immunomodulatory and antibacterial activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb. Pathog.* 2018, no. 114, pp. 147-152. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.056.
18. Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos Â.G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatr. Pulmonol.*, 2020, vol. 55, no. 1, pp. 169-176. doi: 10.1002/ppul.24533.
19. Omran A., Ali M., Saleh M.H., Zekry O. Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia. *Clin. Respir. J.*, 2018, vol. 12, no. 4, pp. 1644-1650. doi: 10.1111/crj.12723.
20. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 11, pp. 1806-1812.
21. Schaad U.B. Prevention of pediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur. Respir. Rev.*, 2005, no. 14, pp. 74-77. doi: 10.1183/09059180.05.00009506.
22. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 33, no. 7, pp. 1065-1079.
23. Wang Y., Zhang S., Li L., Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2019, no. 80, pp. 53-57. doi: 10.1016/j.
24. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 2012, vol. 67, no. 1, pp. 71-79.

25. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children // Pol. Merkur. Lekarski. – 2005. – Vol. 19, № 113. – P. 625-629.

25. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children. *Pol. Merkur. Lekarski.*, 2005, vol. 19, no. 113, – P. 625-629.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Костинов Михаил Петрович

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
эпидемиологии и современных технологий вакцинации
Института профессионального образования.
Тел.: 8 (495) 917-41-49.
E-mail: monolit.96@mail.ru

Гайнитдинова Вилия Вилевна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры пульмонологии.
Тел.: 8 (495) 708-35-76.
E-mail: ivv_08@mail.ru

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток им. И. И. Мечникова»,
105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а.
Тел.: 8 (495) 917-41-49.

Кажарова Светлана Вячеславовна

аспирантка.
E-mail: vaccinums@gmail.ru

Полищук Валентина Борисовна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии
аллергических заболеваний.
E-mail: polischook@mail.ru

Зорина Вероника Николаевна

ФГБУН «ИТ ФМБА России»,
доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии.
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.
Тел.: 8 (812) 372-51-23.
E-mail: nilimmun@yandex.ru

Власенко Анна Егоровна

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
кандидат технических наук,
преподаватель кафедры медицинской
кибернетики и информатики.
654005, г. Новокузнецк,
просп. Строителей, д. 5.
Тел.: 8 (3843) 45-83-11.
E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.

Mikhail P. Kostinov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department
of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies
of Professional Education Institute.
Phone: +7 (495) 917-41-49.
Email: monolit.96@mail.ru

Viliya V. Gaynitdinova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pulmonology Department.
Phone: +7 (495) 708-35-76.
Email: ivv_08@mail.ru

Research Institute of Vaccines and Serums Named
after I. I. Mechnikov,
5a, Maly Kazenny Lane, Moscow, 105064.
Phone: +7 (495) 917-41-49.

Svetlana V. Kazharova

Postgraduate Student.
Email: vaccinums@gmail.ru

Valentina B. Polischuk

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Vaccination
and Immunotherapy of Allergic Diseases.
Email: polischook@mail.ru

Veronika N. Zorina

Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher
of Toxicology Laboratory.
1, Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019.
Phone: +7 (812) 372-51-23.
Email: nilimmun@yandex.ru

Anna E. Vlasenko

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional
Development – Branch of Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
Candidate of Technical Sciences, Lecturer at Department
of Medical Cybernetics and Informatics.
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005.
Phone: +7 (3843) 45-83-11.
Email: vlasenkoanna@inbox.ru



Оптическая когерентная томография: новые возможности выявления доклинической патологии органа зрения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Е. В. САБАДАШ^{1,2}, С. Н. СКОРНЯКОВ^{1,2}, И. Д. МЕДВИНСКИЙ^{1,2}, С. Ю. КРАСНОБОРОВА¹, Е. А. БУРЫЛОВА¹, Э. В. ТЕЛИЦИНА^{1,2}

¹Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

²ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление ранних доклинических проявлений патологии органа зрения у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое исследование пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (первая группа, $n = 19$) и пациентов с туберкулезом легочной и внелегочной локализаций (вторая группа, $n = 18$). В обеих группах проводились стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ с измерением толщины хориоидеи и диаметра верхних и нижних темпоральных и назальных артерий и вен, определение артериовенозного коэффициента (АВК).

Результаты. У пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение толщины хориоидеи в области фовеа по сравнению со здоровыми добровольцами (контрольная группа, $n = 20$), однако уменьшение толщины хориоидеи статистически значимо выражено сильнее у пациентов 1-й группы, также для этой группы характерно изменение калибра артерий и вен сетчатки пациентов, что выражается в увеличении АВК.

Заключение. ОКТ позволяет осуществлять раннюю доклиническую диагностику патологии глаз (при отсутствии жалоб со стороны органа зрения) у пациентов с туберкулезом, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Выявление патологии хориоидеи и изменения АВК у таких пациентов позволит своевременно назначить терапию и предотвратить прогрессирование патологических изменений.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Сабадаш Е. В., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Красноторова С. Ю., Бурьлова Е. А., Телицина Э. В. Оптическая когерентная томография: новые возможности выявления доклинической патологии органа зрения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 44-50. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-44-50>

Optical coherence tomography: new opportunities for detecting preclinical vision disorders in patients with HIV infection and tuberculosis

Е. В. SABADASH^{1,2}, S. N. SKORNYAKOV^{1,2}, I. D. MEDVINSKIY^{1,2}, S. YU. KRASNOBOROVA¹, E. A. BURYLOVA¹, E. V. TELITSINA^{1,2}

¹Ural Phthisiopulmonology Research Institute – Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: detection of early preclinical manifestations of vision disorders in patients with TB/HIV co-infection using optical coherence tomography (OCT).

Subjects and methods. A prospective open-label study was carried out enrolling patients with TB/HIV co-infection (Group 1, $n = 19$) and patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis (Group 2, $n = 18$). In both groups, standard ophthalmological examination and OCT were performed with measurement of the thickness of the choroid and the diameter of upper and lower temporal and nasal arteries and veins, and assessment of arteriovenous coefficient (AVC).

Results. In the patients of both groups, the thickness of the choroid in the fovea area decreased in comparison with healthy volunteers (control group, $n = 20$), however, the decrease in choroid thickness was statistically significantly more pronounced in the patients of Group 1, and this group was also characterized by change in the caliber of retina arteries and veins, which is expressed in a higher AVC.

Conclusion. OCT allows early preclinical diagnosis of eye disorders (in the absence of eye complaints) in patients with tuberculosis, including those with concurrent HIV infection. Detection of choroid disorders and AVC changes in such patients allows timely prescription of therapy and prevention of pathological changes from progression.

Key words: tuberculosis, HIV infection, optical coherence tomography

For citations: Sabadash E.V., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Krasnoborova S.Yu., Burylova E.A., Telitsina E.V. Optical coherence tomography: new opportunities for detecting preclinical vision disorders in patients with HIV infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 44-50. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-44-50>

Для корреспонденции:

Сабадаш Елена Венидиктовна
E-mail: sabadashelena@mail.ru

Correspondence:

Elena V. Sabadash
Email: sabadashelena@mail.ru

Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается высокая частота внелегочных форм туберкулеза, в структуре которых поражение органа зрения находится на третьем месте [5, 7]. При начальных

проявлениях заболевания органов зрения пациенты обычно не предъявляют жалоб, а стандартное офтальмологическое обследование патологию не выявляет.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) на протяжении 20 лет с момента своего появления и внедрения в офтальмологию занимает лидирующую позицию среди диагностических методов [4]. Основные преимущества ОКТ – безопасность и неинвазивность, при этом можно диагностировать микроскопические изменения в различных структурах глазного яблока, наблюдать их динамику [4]. Также, основываясь на данных ОКТ, можно прогнозировать течение патологического процесса и оценивать эффективность проводимого лечения. Первое устройство и принцип работы на нем для микроскопического исследования живой сетчатки предложил D. Huang совместно с C. Puliafito и J. Schuman в 1991 г. в США. ОКТ позволяет оценить форму, структуру, размер, пространственную организацию тканей на гистологическом уровне [12, 22]. Информация, получаемая с помощью ОКТ, отражает не только структуру, но и особенности функционального состояния тканей [12]. В ОКТ-системах применяется интерферометрия слабой когерентности. Основными количественными характеристиками ОКТ-приборов являются осевое (глубинное, аксиальное, вдоль А-сканов) и поперечное (между А-сканами) разрешение, а также скорость сканирования (число А-сканов за 1 с). Современные приборы ОКТ высокого и сверхвысокого разрешения имеют скорость съемки 20 000–52 000 сканов в 1 с и более с разрешением 1–4 мкм. Высокая скорость позволяет снизить количество артефактов, а высокое разрешение – перейти с тканевого на клеточный и субклеточный уровни и увеличить глубину исследования, что делает возможным оценить структуру хориоидеи [12, 14].

Метод ОКТ позволяет проводить калибromетрию – измерение диаметров сосудов сетчатки различного порядка, оценивать параметры микроциркуляции переднего и заднего отрезков глаза. Как известно, калибр сосудов сетчатки глаза отражает состояние микроциркуляции [24] и широко применяется для диагностики патологии глаз при различных заболеваниях, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, глаукома, хронические воспалительные заболевания [4, 9, 13, 14, 16, 22].

Поражение глаз при ВИЧ-инфекции проявляется изменениями как переднего, так и заднего отрезков глаза. Патология переднего отрезка глаза включает: опухоли периокулярных тканей, микро-васкулярные изменения конъюнктивы, различные инфекции. Патология заднего отрезка глаза у пациентов с ВИЧ является следствием различных причин. Прежде всего это ВИЧ-ассоциированная ретинопатия (неинфекционная ретинопатия). Так, в 70–80% случаев у ВИЧ-позитивных пациентов отмечаются изменения микрососудов глаза, включающие расширение и сужение диаметра сосудов, образование микроаневризм [3, 7, 12, 23]. В качестве причин данной патологии рассматривают изменение реологических показателей крови, отложение в

эндотелии иммунных комплексов и непосредственное поражение клеток эндотелия сосудов. Микро-васкулярные изменения являются наиболее частыми проявлениями поражения сетчатки при ВИЧ и СПИДе и встречаются примерно у 70% пациентов, особенно на поздних стадиях. К ВИЧ-ассоциированной ретинопатии относят: ватообразные очаги (cotton-woolspots), микроаневризмы, телеангиэктазии, отсутствие капиллярной перфузии (ишемические зоны) [22]. Кроме того, поражения заднего отрезка глаз при ВИЧ могут быть следствием инфекционных заболеваний (вирусные ретиниты), а также первичной лимфомы [1]. Вместе с тем известно, что у пациентов с ВИЧ длительная антиретровирусная терапия (АРВТ) сопровождается уменьшением диаметра артериол глазного дна, а вирусная нагрузка – увеличением диаметра венул [17, 18, 20, 21, 23]. У больных с ВИЧ-инфекцией внелегочная локализация туберкулеза достигает 20%, а туберкулез глаз составляет от 3,5 до 5,1% преимущественно при генерализации специфического процесса. При туберкулезе переднего отдела глаза воспалительный процесс сосудистой оболочки характеризуется перифокальной реакцией с распространением на задний отдел глазного яблока, стекловидное тело, сетчатку, сосуды, зрительный нерв. Специфическое поражение заднего отдела глаза является наиболее тяжелой формой туберкулезного поражения. Процесс начинается в собственно сосудистой оболочке с развития многочисленных очагов желтовато-серого цвета с нечеткими границами и перифокальным отеком. При активном воспалении процесс распространяется на стекловидное тело, вызывая его помутнение [10].

В 97,4% случаев пациенты обращаются к офтальмологу при появлении жалоб, при этом в 43,7% заболевание уже находится на поздних стадиях и сопровождается необратимыми изменениями и инвалидизацией больного. При этом далеко не во всех случаях патология обусловлена специфическим воспалительным процессом [11].

Цель исследования: выявление ранних доклинических проявлений патологии органа зрения у пациентов с туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с помощью ОКТ.

Материал и методы

Проведено проспективное открытое исследование пациентов с туберкулезом легочной и внелегочной локализаций с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом, находящихся на лечении в клинике Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ.

Критерии включения в исследование: отсутствие жалоб со стороны органа зрения, пациенты обоего пола в возрасте 30–40 лет с туберкулезом легочной

и внелегочной локализаций, выявленным не более 6 мес. назад, независимо от ВИЧ-статуса. При положительном ВИЧ-статусе количество CD4⁺ должно быть от 200 до 750 кл/мкл, при вирусной нагрузке не более 5 тыс. копий. Критерии не включения: сосудистая патология, доказанная инструментальными методами, ангиопатия сетчатки, диагностированная ранее, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, помутнения сред (например, наличие катаракты), нистагм, вирусное поражение органа зрения, а также любая патология, исключающая возможность фиксации взора во время обследования.

В зависимости от наличия у пациентов ВИЧ-инфекции сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту, гендерному составу и сопутствующей патологии (табл. 1).

Первую группу (*n* = 19 человек, 38 глаз) составили пациенты обоего пола в возрасте 34 ± 1 год с ВИЧ-инфекцией, получавшие АРВТ (3 препарата; без реакций непереносимости), и туберкулезом легочной или внелегочной локализаций (табл. 1), получавшие противотуберкулезную химиотерапию по 4-му режиму (без реакций непереносимости).

Вторую группу (*n* = 18 человек, 36 глаз) составили ВИЧ-негативные пациенты обоего пола в возрасте 38 ± 4 года с туберкулезом легочной и внелегочной локализаций (табл. 1), получавшие противотуберкулезную химиотерапию (без реакций непереносимости).

Контрольную группу (*n* = 20, 40 глаз) составили здоровые добровольцы – мужчины и женщины в возрасте 35 ± 6 лет.

Во всех группах проводились стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ на аппарате ivue-100 Версия 3.1 (Optovue, США) с использованием карты Nerve Fiber 3DDisc в режиме EnFace. После выполнения стандартного обследования и ОКТ, позволяющего совершить трехмерную реконструкцию исследуемого участка глазного дна,

выполнялось измерение толщины хориоидеи с использованием карты Retina Map. В центре макулярной области размером 6 × 6 мм получали 7 сечений. Среди них выбирался горизонтальный срез, проходящий непосредственно через центр фовеа. Измерение толщины слоя сосудистой оболочки осуществляли вручную от наружной границы ретинального пигментного эпителия до внутренней границы склеры в 7 точках (центр фовеа, 1 000, 2 000 и 3 000 мкм темпоральнее и назальнее фовеа). Рассчитывалась толщина хориоидеи в каждой из этих точек.

Далее измеряли диаметр сосудов сетчатки с использованием линейного скана. Горизонтальный ползунок оси скана устанавливается на выбранные для исследования артерию и вену сетчатки первого порядка (верхние темпоральные и назальные артерии и нижние темпоральные и назальные вены). Для измерения калибра сосудов сетчатки место расположения сосуда определялось по количеству линейных и горизонтальных сканов. Наличие координат сосуда позволяет оценивать его диаметр в динамике максимально точно. Диаметр сосудов измеряли путем наложения вертикального скана на верхнюю и нижнюю границы тени сосуда с последующим вычитанием одной цифры из другой. Показатель измеряется в микронах. Затем выполняются поиск изучаемого сосуда на томограмме и измерение ширины его тени на уровне слоя пигментного эпителия с помощью вертикального ползунка оси скана. Его перемещают до точки пересечения с горизонтальной осью скана на внутренней границе сосудистой стенки. Измерение калибра сосудов первого порядка (артерии и вены) проводили вручную от одной внутренней границы сосудистой стенки до противоположной. Измерение производилось в нижнем окне карты Nerve Fiber 3DDisc. Полученные результаты показывали количество В-сканов и соответствовали внутреннему диаметру кровенос-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Table 1. Characteristics of the patients' group

Характеристики		Группы	
		первая (<i>n</i> = 19)	вторая (<i>n</i> = 18)
Пол	Мужчины	15 (75%)	11 (61%)
	Женщины	4 (25%)	7 (39%)
Клиническая форма туберкулеза	Спондилит	13 (70%)	1 (5%)
	Инфильтративный туберкулез легких	2 (10%)	16 (90%)
	Спондилит и инфильтративный туберкулез легких	1 (5%)	1 (5%)
	Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	3 (15%)	-
Наличие бактериовыделения (посев на жидкие и плотные питательные среды)	Положительный	12 (63%) МЛУ	10 (56%) МЛУ
	Отрицательный	7 (37%)	8 (44%)
Количество лимфоцитов CD4 ⁺	750	1 (5%)	-
	200-400	18 (95%)	-
Продолжительность АРВТ	Более 6 мес.	12 (63%)	-
	Менее 6 мес.	7 (37%)	-

ного сосуда. Измерены калибры 8 сосудов каждого глаза: верхних темпоральных и назальных артерий и вен и нижних темпоральных и назальных артерий и вен. Все измерения сосудов проводились на участках на расстоянии 0,50-0,75 диаметра диска от края диска зрительного нерва. Необходимым условием измерения был прямой ход сосудов. После получения результатов калибromетрии сосудов первого порядка перипапиллярной зоны сетчатки осуществлялось определение артериовенозного коэффициента (АВК-соотношение диаметра артерии и вены).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Statistica 10.0 и Microsoft office Excel 2016. Значения считались достоверными при уровне $p < 0,05$ [8].

Результаты исследования

Специфические жалобы со стороны органов зрения у пациентов первой и второй групп отсут-

ствовали (условие включения в исследование), при стандартном офтальмологическом обследовании патологических изменений у пациентов обеих групп не выявлено. При проведении расширенного томографического исследования глаз с использованием ОКТ выявлено: у пациентов первой и второй групп субфовеальная толщина сосудистой оболочки была максимальной в центре макулярной области с прогрессивным уменьшением ее к периферии, что не противоречило данным литературы [15]. Обычно хориоидея имеет толщину около 300 микрон. С возрастом, начиная с 30 лет, отмечается постепенное снижение ее толщины. Нами отмечено, что в контрольной группе толщина хориоидеи с назальной стороны больше, чем с темпоральной. Эти топографические особенности толщины сосудистой оболочки в макулярной области описаны и соответствуют нормальным показателям.

Средние показатели толщины хориоидеи в исследуемых группах представлены в табл. 2. У пациен-

Таблица 2. Толщина хориоидеи (мкм, М ± м) у пациентов первой, второй и контрольной групп

Table 2. Choroid thickness (μm, M ± m) in patients from Groups 1 and 3 and Control Group

Группы	Толщина хориоидеи						
	фовеа	назальнее фовеа			темпоральнее фовеа		
		1 000 мкм	2 000 мкм	3 000 мкм	1 000 мкм	2 000 мкм	3 000 Мкм
Первая (n = 19), 38 глаз	245,5 ± 53,0	235,6 ± 53,5	180,2 ± 52,9	132,4 ± 32,7	228,2 ± 67,5	206,7 ± 58,3	164,2 ± 57,0
Вторая (n = 18), 36 глаз	301,2 ± 53,7	264,0 ± 64,7	214,1 ± 47,3	178,2 ± 44,9	280,9 ± 55,8	226,7 ± 62,5	193,5 ± 56,5
Контрольная (n = 20), 40 глаз	314,0 ± 13,0	290,0 ± 18,7	250 ± 17,2*	245,0 ± 16,2*	281,0 ± 23,2	235,0 ± 17,4	230 ± 18,3*

Примечание: * – $p < 0,05$ (различия с первой группой)

тов первой группы средняя толщина хориоидеи в фовеа составила 245,5 ± 53,3 мкм, по мере удаления от фовеа назальнее наблюдалось уменьшение толщины. Та же тенденция наблюдалась и темпоральнее фовеа. Также показатели толщины хориоидеи были статистически значимо меньше показателей контрольной группы в точках 2 000 и 3 000 мкм назальнее фовеа и в точке 3 000 мкм темпоральнее фовеа ($p < 0,05$).

У пациентов второй группы средняя толщина хориоидеи была больше по сравнению с первой группой, но меньше по сравнению с контрольной, разница не достигала статистической значимости (табл. 2).

Таким образом, у пациентов первой и второй групп толщина сосудистой оболочки была меньше, чем в контрольной группе. Вероятно, это является следствием нарушения кровообращения у больных туберкулезом и предиктором развития клинических проявлений.

Также методом ОКТ нами определены показатели диаметров сосудов глазного дна во всех группах (табл. 3, 4). При калибromетрии в контрольной группе получены показатели, которые соответствуют нормальным по данным литературы [2, 6, 19].

У пациентов первой группы отмечено сужение калибра (диаметра) сосудов перипапиллярной зоны сетчатки со статистически значимым ($p < 0,05$)

Таблица 3. Результаты калибromетрии темпоральных сосудов сетчатки (мкм, М ± м) у пациентов всех групп

Table 3. Calibrometry results of retinal temporal vessels (μm, M ± m) in patients of all groups

Группы	Диаметр (мкм, М ± м) сосудов глазного дна					
	верхняя артерия	верхняя вена	АВК верхних сосудов	нижняя артерия	нижняя вена	АВК нижних сосудов
Первая (n = 19), 38 глаз	80,25 ± 6,31*	95,36 ± 8,54*	0,84*	86,08 ± 7,53*	97,08 ± 8,44*	0,88*
Вторая (n = 18), 36 глаз	97,86 ± 6,65	146,86 ± 7,61*	0,66	99,35 ± 6,62	143,38 ± 8,53*	0,69
Контрольная (n = 20), 40 глаз	114,81 ± 21,0	183,43 ± 24,6	0,62	115,6 ± 14,4	182,1 ± 9,2	0,63

Примечание: здесь и в табл. 4 * – $p < 0,05$ (различия с контрольной группой)

Таблица 4. Результаты калиброметрии назальных сосудов сетчатки (мкм, М ± m) у пациентов всех групп
Table 4. Calibrometry results of retinal nasal vessels (μm, M ± m) in patients of all groups

Группы	Диаметр (мкм, М ± m) сосудов глазного дна					
	верхняя артерия	верхняя вена	АВК верхних сосудов	нижняя артерия	нижняя вена	АВК нижних сосудов
Первая (n = 19), 38 глаз	46,25 ± 6,31*	51,36 ± 8,54*	0,90*	48,08 ± 7,53*	49,08 ± 8,44*	0,97*
Вторая (n = 18), 36 глаз	57,86 ± 6,65*	64,86 ± 7,61	0,89	59,35 ± 6,62	66,38 ± 8,53*	0,89
Контрольная (n = 20), 40 глаз	69,07 ± 7,9	88,43 ± 8,71	0,78	68,12 ± 7,65	91,32 ± 6,25	0,74

уменьшением среднего диаметра верхней и нижней темпоральных вен на 48 и 46,7% соответственно и верхней и нижней темпоральной артерии на 30,1 и 25,0% по сравнению с показателями контрольной группы. У пациентов второй группы также отмечено сужение среднего диаметра сосудов верхней и нижней темпоральных вен на 20 и 21,3% соответственно и верхней и нижней темпоральной артерий на 14,8 и 14,0% по сравнению с показателями контрольной группы. Средний показатель АВК верхних и нижних темпоральных артерий и вен у пациентов в первой группе был выше (0,84 и 0,88) по сравнению с таковым во второй (0,66 и 0,69), $p < 0,05$.

У пациентов первой группы было уменьшение среднего диаметра верхней и нижней назальных вен на 42 и 46,3% соответственно и верхней и нижней назальных артерий на 33,0 и 29,5% по сравнению с показателями контрольной группы. У пациентов второй группы также отмечалось сужение среднего диаметра сосудов верхней и нижней назальных вен на 26,7 и 27,3% соответственно и верхней и нижней назальных артерий на 16,2 и 12,9% по сравнению с показателями контрольной группы.

У пациентов первой группы отметили, что АВК на верхних назальных сосудах составил 0,90, а нижних – 0,97. Во второй группе АВК верхних и нижних назальных артерий и вен был одинаков и составил 0,89.

Изменение соотношения диаметров сосудов (АВК), отражающее степень выраженности изменения сосудов глазного дна, выявлено у пациентов и первой, и второй групп, но при сочетанной инфек-

ции (первая группа) было отличие этого показателя на разных группах сосудов, что может отражать более выраженную сосудистую патологию.

Заключение

Первый опыт применения ОКТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом показал, что при отсутствии жалоб и патологических изменений со стороны органа зрения при стандартном офтальмологическом обследовании ОКТ позволили выявить изменения в области заднего отрезка глаза, характеризующиеся значимым снижением толщины хориоидеи назальнее и темпоральнее фовеа, сужением диаметра сосудов перипапиллярной зоны сетчатки, в том числе верхних и нижних темпоральных артерий и вен, верхних и нижних назальных артерий и вен, с соответствующими изменениями значений АВК. Выявленные изменения отражают риск развития дегенеративных и воспалительных поражений хориоретинального комплекса заднего отрезка глаза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [11, 14].

Использование данной диагностической методики у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом может быть перспективным для выявления пациентов группы риска по развитию тяжелой патологии органа зрения. Доступность, воспроизводимость и малозатратность ОКТ позволяют рассматривать данный метод в качестве скринингового для пациентов с прогрессирующим течением туберкулеза и туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

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. Балалаева Н. В., Александров А. И., Соколова Э. А., Белая А. Н., Кулабухова Л. И., Шишин Ю. В. Оптическая когерентная томография заднего сегмента глаза в офтальмологической практике // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 58-62.
2. Богомолов А. В., Обруч Б. В., Свиринов А. В. Способ динамической калиброметрии ретинальных сосудов. Патент России № 2393755. 2010. Бюл. № 19.
3. Гришанов В. Н. Оптическая когерентная томография в медицинской диагностике: Уч. пособие. – Самара: Издательство СГАУ, 2015. – 37 с.
4. Дроздова Е. А., Ильинская Е. В. Применение оптической когерентной томографии для визуализации оптических сред при увеитах // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 1 (26). – С. 255-259. DOI:10.25276/2312-4911-2019-1-255-259.

REFERENCES

1. Balalaeva N.V., Aleksandrov A.I., Sokolova E.A., Belaya A.N., Kulabukhova L.I., Shishin Yu.V. Optical coherence tomography of the posterior segment of the eye in ophthalmic practice. *Tolyattinsky Meditsinskiy Konsilium*, 2012, vol. 3, no. 4, pp. 58-62. (In Russ.)
2. Bogomolov A.V., Obruch B.V., Svirin A.V. *Sposob dinamicheskoy kalibrometrii retinalnykh sosudov*. [The method of dynamic calibrometry of retinal vessels]. Patent of Russia no. 2393755. 2010, Bull. no. 19.
3. Grishanov V.N. *Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v meditsinskoj diagnostike: Uch. posobiye*. [Optical coherence tomography in medical diagnostics. Handbook]. Samara, Izdatelstvo SGAU Publ., 2015, 37 p.
4. Drozdova E.A., Ilinskaya E.V. The use of optical coherence tomography for visualization of optical media in uveitis. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*, 2019, no. 1 (26), pp. 255-259. (In Russ.) doi:10.25276/2312-4911-2019-1-255-259.

5. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под редакцией И.А. Васильевой. Москва, 2020, 152 с.
6. Катаргина Л.А., Рябцев Д.И., Коголева Л.В. Способ калибromетрии ретинальных сосудов первого порядка с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Патент России № 2456909. 2012. Бюл. № 21.
7. Ламброзо Б., Рисполи М. ОКТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации / под ред. В. В. Нероева, О. В. Зайцевой. – М.: Апрель, 2012. – 83 с.
8. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
9. Оптическая когерентная томография сетчатки / под ред. С. Дакер Джей, К. Вэхид Надия, Р. Голдман Дэрин – М.: МедПресс-Информ, 2016. – 192 с.
10. Пузырева Л. В., Сафонов А. В., Лебедев О. И., Мордык А. В. Туберкулез глаз // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 3. – С. 103-107. DOI: 10.17116/oftalma20161323103-107.
11. Скорняков С. Н., Коротких С. А., Демин А. П., Сабадаш Е. В., Медвинский И. Д., Новиков Б. И. Современные особенности поражения органа зрения у больных СПИДом и туберкулезом // Медицинский альянс. – 2015. – Т. 135, № 5. – С. 153-154. DOI:10.17116/oftalma201913505161.
12. Шуко А. Г., Малышева В. В. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
13. Alagoz C., Pekel G., Alagoz N., Sayin N., Yüksel K., Yıldırım Y., Yazıcı A. T. Choroidal thickness, photoreceptor thickness, and retinal vascular caliber alterations in dark adaptation // Curr. Eye Res. – 2016. – Vol. 41, № 12. – P. 1608-1613. DOI: 10.3109/02713683.2015.1135961.
14. Ang M., Chee S. P. Controversies in ocular tuberculosis // Br. J. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 6-9. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309531.
15. Bhende M., Shetty S., Parthasarathy M. K., Ramya S. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases // Indian J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 66, №1. – P. 20-35. DOI: 10.4103/ijo.IJO_902_17.
16. Bolukbasi S., Dogan C., Kiykim E. et al. Multimodal imaging including optical coherence tomography angiography in patients with type B Niemann-Pick disease // Int. Ophthalmol. – 2019. – № 11. – P. 2545-2552. DOI: 10.1007/s10792-019-01102-y.
17. Deeks S. G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging // Ann. Rev. Med. – 2011. – Vol. 62. – P. 141-155.
18. Gangaputra S., Kalyani P. S., Fawzi A. A. et al. Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: relationships with disease-associated factors and mortality // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 153. – P. 434-444.
19. Han S. B., Liu Y.-C., Noriega K. M., Mehta J. S. Applications of anterior segment optical coherence tomography in cornea and ocular surface diseases // J. Ophthalmol. – 2016. – № 1. – P. 1-9. DOI: 10.1155/2016/4971572.
20. Ho J. E., Scherzer R., Hecht F. M. et al. The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease // AIDS. – 2012. – Vol. 26. – P. 1115-1120.
21. Hsue P. Y., Deeks S. G., Hunt P. W. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205. – P. 375-382.
22. Nguyen T. T., Islam F. M., Farouque H. M. et al. Retinal vascular caliber and brachial flow-mediated dilation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Stroke. – 2012. – Vol. 41. – P. 1343-1348.
23. Solages A., Vita J. A., Thornton D. J. et al. Endothelial function in HIV-infected persons // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. – P. 1325-1332.
24. Sun C., Wang J. J., Mackey D. A., Wong T. Y. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations // Surv. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 54. – P. 74-95.
5. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
6. Katargina L.A., Ryabtsev D.I., Kogoleva L.V. *Sposob kalibrometrii retinalnykh sosudov pervogo poriyadka s pomoschyu spektralnoy opticheskoy kogerentnoy tomografii*. [Method for calibrometry of the first order retinal vessels using spectral optical coherence tomography]. Patent of Russia no. 2456909. 2012, Bull. no. 21.
7. B. Lumbroso, M. Rispoli. *OKT setchatki. Metod analiza i interpretatsii*. (Russ. Ed.: B. Lumbroso, M. Rispoli. Guide to interpreting spectral domain optical coherence tomography). V.V. Neroev, O.V. Zaytseva, eds., Moscow, April Publ., 2012, 83 p.
8. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p.
9. Darin R. Goldman, Nadia K. Waheed, Jay S. Duker. *Opticheskaya kogerentnaya tomografiya setchatki*. (Russ. Ed.: Darin R. Goldman, Nadia K. Waheed, Jay S. Duker. Atlas of retinal OCT: optical coherence tomography). Moscow, MEDpress-inform Publ., 2016, 192 p.
10. Puzyreva L.V., Safonov A.V., Lebedev O.I., Mordyk A.V. Ocular tuberculosis. *Vestnik Oftalmologii*, 2016, vol. 132, no. 3, pp. 103-107. (In Russ.) doi: 10.17116/oftalma20161323103-107.
11. Skorniyakov S.N., Korotkikh S.A., Demin A.P., Sabadash E.V., Medvinskii I.D., Novikov B.I. Contemporary parameters of vision disorders in the patients with AIDS and tuberculosis. *Meditsinsky Alyans*, 2015, vol. 135, no. 5, pp. 153-154. (In Russ.) doi:10.17116/oftalma201913505161.
12. Schuko A.G., Malysheva V.V. *Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v diagnostike glaznykh bolezney*. [Optical coherence tomography in the diagnosis of eye diseases]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, 128 p.
13. Alagoz C., Pekel G., Alagoz N., Sayin N., Yüksel K., Yıldırım Y., Yazıcı A. T. Choroidal thickness, photoreceptor thickness, and retinal vascular caliber alterations in dark adaptation. *Curr. Eye Res.*, 2016, vol. 41, no. 12, pp. 1608-1613. doi: 10.3109/02713683.2015.1135961.
14. Ang M., Chee S.P. Controversies in ocular tuberculosis. *Br. J. Ophthalmol.*, 2017, vol. 101, no. 1, pp. 6-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309531.
15. Bhende M., Shetty S., Parthasarathy M.K., Ramya S. Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. *Indian J. Ophthalmol.*, 2018, vol. 66, no. 1, pp. 20-35. doi: 10.4103/ijo.IJO_902_17.
16. Bolukbasi S., Dogan C., Kiykim E. et al. Multimodal imaging including optical coherence tomography angiography in patients with type B Niemann-Pick disease. *Int. Ophthalmol.*, 2019, no. 11, pp. 2545-2552. doi: 10.1007/s10792-019-01102-y.
17. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Ann. Rev. Med.*, 2011, vol. 62, pp. 141-155.
18. Gangaputra S., Kalyani P.S., Fawzi A.A. et al. Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: relationships with disease-associated factors and mortality. *Am. J. Ophthalmol.*, 2012, vol. 153, pp. 434-444.
19. Han S.B., Liu Y.-C., Noriega K.M., Mehta J.S. Applications of anterior segment optical coherence tomography in cornea and ocular surface diseases. *J. Ophthalmol.*, 2016, no. 1, pp. 1-9. doi: 10.1155/2016/4971572.
20. Ho J.E., Scherzer R., Hecht F.M. et al. The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease. *AIDS*, 2012, vol. 26, pp. 1115-1120.
21. Hsue P.Y., Deeks S.G., Hunt P.W. Immunologic Basis of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Adults. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 205, pp. 375-382.
22. Nguyen T.T., Islam F.M., Farouque H.M. et al. Retinal vascular caliber and brachial flow-mediated dilation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*, 2012, vol. 41, pp. 1343-1348.
23. Solages A., Vita J.A., Thornton D.J. et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 42, pp. 1325-1332.
24. Sun C., Wang J.J., Mackey D.A., Wong T.Y. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv. Ophthalmol.*, 2009, vol. 54, pp. 74-95.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии – филиал
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
620039, г. Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, д. 50.

Сабадаш Елена Венедиктовна

кандидат медицинских наук.
E-mail: sabadashelena@mail.ru
orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4951-7708>

Скорняков Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, заведующий отделом.
E-mail: sns@urniif.ru
orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0366-9634>

Медвинский Игорь Давыдович

доктор медицинских наук, заведующий отделом.
E-mail: medvinsky@urniif.ru
orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3064-4865>

Красноборова Светлана Юрьевна

кандидат медицинских наук, директор.
E-mail: krasnoborova@urniif.ru
orcid: 0000-0002-1429-1676

Бурылова Елена Анатольевна

кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог.
E-mail: science@urniif.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4440-4686>

Телицина Эльвира Венеровна

младший научный сотрудник.
E-mail: elviravenerovna@gmail.com
orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5764-9458>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute –
Branch of National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
50, XXII Parts"ezda St., Yekaterinburg, 620039.

Elena V. Sabadash

Candidate of Medical Sciences.
Email: sabadashelena@mail.ru
orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4951-7708>

Sergey N. Skornyakov

Doctor of Medical Sciences, Department Head.
Email: sns@urniif.ru
orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0366-9634>

Igor D. Medvinskiy

Doctor of Medical Sciences, Department Head.
Email: medvinsky@urniif.ru
orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3064-4865>

Svetlana Yu. Krasnoborova

Candidate of Medical Sciences, Director.
Email: krasnoborova@urniif.ru
orcid: 0000-0002-1429-1676

Elena A. Burylova

Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist.
Email: science@urniif.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4440-4686>

Elvira V. Telitsina

Junior Researcher.
Email: elviravenerovna@gmail.com
orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5764-9458>

Поступила 5.01 2021

Submitted as of 5.01 2021

3,000+
сотрудников

2001
год основания

70+
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья. Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

на правах рекламы

www.r-pharm.com



Нетуберкулезные микобактерии во фтизиопульмонологической практике в Республике Узбекистан

Н. Н. ПАРПИЕВА, С. А. СУЛТАНОВ, М. Х. ДЖУРАБАЕВА, Е. В. АНВАРОВА

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: мониторинг спектра нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), выделенных от пациентов, обратившихся за медицинской помощью в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии (РСНПМЦ ФиП).

Материалы и методы. Критерием наличия у пациента микобактериоза служил диагностический алгоритм ATS/IDSA. Биологическим материалом, использованным для выделения НТМБ были мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, кал, плевральная жидкость, операционный материал, биоптаты, моча. Микроскопическое исследование проводилось по методу Циля – Нильсена или с окраской аурамин-О, культивирование – в жидкой питательной среде Миддлбрук 7H9 в BACTEC™ MGIT™ 960 System, Becton Dickinson, USA. Дифференциацию НТМБ от микобактерий туберкулезного комплекса проводили при помощи хроматографического теста sdmpt64 (SD Bioline TBAg MPT64 test, Korea). Видовую принадлежность НТМБ определяли технологией гибридизации ДНК*стрипов GenoType Mycobacterium AS/CM версия 1.0.

Результаты. Из 14 544 пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания НТМБ выявлены у 38 (0,26%), при этом *Mycobacterium avium complex* – у 17 (44,7%), среди которых было мужчин было 26 (68,4%), женщин – 12 (31,6%). НТМБ выделены преимущественно из мокроты – у 27 (71,2%) больных и мочи – у 6 (15,7%). У 26 (68,4%) пациентов микобактериоз был вызван медленно растущими НТМБ, из них преобладали *Mycobacterium avium complex* – у 17 человек и *Mgordoniae* – у 8. Быстрорастущие НТМБ выделены у 12 (31,6%) пациентов, среди них преобладали *M. fortuitum* (5 случаев) и *M. chelonae* (4).

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, ДНК-стрипы, GenoType Mycobacterium AS/CM, *Mycobacterium avium complex*

Для цитирования: Парпиева Н. Н., Султанов С. А., Джурабаева М. Х., Анварова Е. В. Нетуберкулезные микобактерии во фтизиопульмонологической практике в Республике Узбекистан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 52-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-52-56>

Non-tuberculous mycobacteria in phthisiopulmonary practice in the Republic of Uzbekistan

N. N. PARPIEVA, S. A. SULTANOV, M. KH. DZHURABAEVA, E. V. ANVAROVA

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan Republic

ABSTRACT

The objective of the study: monitoring the spectrum of non-tuberculous mycobacteria isolated from patients who referred for medical care to the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology.

Subjects and methods. The diagnostic procedure of ATS/IDSA was used to define if the patient suffers from mycobacteriosis. The following specimens were collected to isolate non-tuberculosis mycobacteria: sputum, bronchoalveolar lavage fluid, feces, pleural fluid, surgical and biopsy specimens, and urine. The following tests were performed: Ziehl-Nielsen microscopy, microscopy stained by auramine-O, cultures by Middlebrook 7H9 in BACTEC™ MGIT™ 960 System, Becton Dickinson, USA. Non-tuberculosis mycobacteria were differentiated from mycobacterium tuberculosis complex using the sdmpt64 chromatographic test (SD Bioline TBAg MPT64 test, Korea). The non-tuberculosis species were defined by the hybridization technology of DNA* strips GenoType Mycobacterium AS/CM, version 1.0.

Results. Of 14,544 patients with suspected respiratory tuberculosis, non-tuberculous mycobacteria were detected in 38 (0.26%) of them, 17 (44.7%) patients had *Mycobacterium avium complex*, in them there were 26 men (68.4%) and 12 (31.6%) women. Non-tuberculosis mycobacteria were isolated mainly from sputum – in 27 (71.2%) patients and urine – in 6 (15.7%) patients. In 26 (68.4%) patients, mycobacteriosis was caused by slow-growing non-tuberculosis mycobacteria, of which *Mycobacterium avium complex* prevailed – in 17 people as well as *Mgordoniae* – in 8 patients. Rapidly growing non-tuberculosis mycobacteria were identified in 12 (31.6%) patients, they included *M. fortuitum* (5 cases) and *M. chelonae* (4) prevailed.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, DNA strips, GenoType Mycobacterium AS/CM, *Mycobacterium avium complex*

For citations: Parpieva N.N., Sultanov S.A., Dzhurabaeva M.Kh., Anvarova E.V. Non-tuberculous mycobacteria in phthisiopulmonary practice in the Republic of Uzbekistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 52-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-52-56>

Для корреспонденции:

Султанов Санжар Аманович
E-mail: sanjarsultanov1990@gmail.com

Correspondence:

Sanzhar A. Sultanov
Email: sanjarsultanov1990@gmail.com

Заболеваемость микобактериозами в США и Европейском регионе в период с 2006-2007 гг. составляла 0,3-0,8 на 100 тыс. населения [5, 6], а в 2014 г. – уже от 2,3 до 3,9 на 100 тыс. населения [4, 15]. О росте заболеваемости микобактериозами свидетельствуют данные исследований, проводимых в Англии, Испании, Японии, Великобритании, Бразилии, Нидерландах [2, 6, 18]. Согласно иссле-

дованиям ряда зарубежных авторов, наблюдаются территориальные и видовые разнообразия нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), вызывающих микобактериозы [16]. По данным ряда авторов, в Российской Федерации, США, части регионов Юго-Восточной Азии и на большей части Европейского региона чаще обнаруживается *Mycobacterium avium complex* (MAC) [11, 12, 17].

До сих пор отсутствует официальная статистика по регистрации и учету заболеваний, вызванных НТМБ, как в Российской Федерации, так и в других республиках постсоветского пространства, включая Республику Казахстан, Республику Узбекистан, соответственно, достоверно оценить уровень заболеваемости микобактериозами не представляется возможным.

С внедрением современных микробиологических технологий диагностики в Республике Узбекистан повысилась частота выявления случаев микобактериозов и начала проводиться регистрация НТМБ, их вызывающих.

На сегодняшний день известно более 120 видов НТМБ, некоторые из них могут вызывать заболевания у человека (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. immunogenum*, *M. malmoeense*, *M. marinum*, *M. mucogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* и др.) [10]. Наибольший интерес представляют *M. abscessus*, которые являются распространенными НТМБ и могут вызывать заболевания, клинические проявления которого схожи с туберкулезом [9, 14].

В результате проведенного в Дании популяционного исследования выявлено, что у пациентов с любым хроническим заболеванием дыхательных путей риск поражения НТМБ органов дыхания увеличивался в 16,5 раза [1]. Более того, НТМБ и возбудитель туберкулеза могут вызывать как сочетанную, так и моноинфекцию, которую сложно дифференцировать при помощи стандартных методов диагностики, используемых в практике фтизиатрических учреждений.

Цель исследования: мониторинг спектра НТМБ, выделяемых у пациентов с микобактериозами, поступивших для обследования и лечения в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии (РСНПМЦ ФиП) Республики Узбекистан.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 47 019 диагностических образцов, выделенных от 14 544 пациентов, поступивших на стационарное лечение в отделения РСНПМЦ ФиП с 2009 по 2019 г. с подозрением на туберкулез органов дыхания. Возраст больных варьировал от 20 до 60 лет (средний возраст 46,1 ± 6,5 года). Мужчин было 9 599 (65,9%),

женщин – 4 945 (34%). Критериями постановки диагноза микобактериоза служил диагностический алгоритм ATS/IDSA, который включал: выявление НТМБ из двух или более образцов мокроты либо выявление НТМБ, по меньшей мере однократно, из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) или промывных вод бронхов, а также гистопатологические изменения в чрезбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или обнаружение кислотоустойчивых микобактерий) при одном положительном посеве на НТМБ [6].

В перечне представлены виды диагностического материала, направленного на микробиологическое исследование в Национальную референс-лабораторию при РСНПМЦ ФиП.

Диагностические образцы обрабатывались с использованием N-ацетил-L-цистеин-гидроксида натрия (NALC-NaOH) в боксе биологической безопасности класса 2. Микроскопическое исследование препаратов мокроты выполнялось после окраски их по методу Циля – Нильсена или аурамин-О. Культивирование проводилось в жидкой питательной среде Миддлбрук 7H9 с инокуляцией 0,5 мл деконтаминированного диагностического образца (BACTEC™ MGIT™ 960 System, Becton Dickinson, USA) [8]. Дифференциацию культур микобактерий туберкулезного комплекса и НТМБ, выделенных в процессе роста на 4-42-й день, проводили при помощи SDMPT64 (SD Bioline TB Ag MPT64 test, Korea) [13]. Видовую идентификацию культур НТМБ осуществляли с применением технологии ДНК*стрипов GenoType Mycobacterium AS/CM версия 1.0. Процедура проведения теста состояла из трех этапов: выделение ДНК из культур, выросших на плотной или жидкой среде, амплификация, мультиплексная полимеразная цепная реакция с биотинилированными праймерами, реверс-гибридизация ДНК исследуемого штамма со специфическими для каждого вида микобактерий ДНК-зондами, иммобилизованными на нитроцеллюлозном стрипе; далее проводился учет результатов путем сопоставления проявившихся на стрипе полос с шаблоном [7]. Статистический анализ и сбор данных проводили в интерфейсе MS Excel© при помощи программы Epi DataAnalysis©, версия 3.1 [3].

Результаты исследования

Общее число пациентов за период 2009-2019 гг., у которых выделены НТМБ и был выставлен диагноз «микобактериоз», составило 38/14 544 (0,26%)

Перечень. Виды биологического материала, направленного на микробиологическое исследование, n = 47 019 образцов

List. Types of specimens sent for microbiological testing, n = 47,019 samples

Мокрота	жБАЛ	Кал	Плевральная жидкость	Операционный материал	Биопсия	Моча
31 112 (66,2%)	847 (1,8%)	743 (1,6%)	688 (1,5%)	2 121 (4,5%)	485 (1%)	11 023 (23,4%)

от обследованных с подозрением на туберкулез. Как видно из рис. 1, у 26/38 (68,4%) пациентов были выделены медленно растущие НТМБ. Среди них наиболее распространенными были *MAC* – 17/26 (65,4%), что составило 17/38 (44,7%) от всех выделенных культур НТМБ. Из 26 пациентов с медленно растущими НТМБ были нефотохромогенные виды *M. avium* (8) и *M. intracellulare* (9), реже встречались скотохромогенные *M. gordonae* (8), *M. kansasii* выявлены только в 1 случае.

Быстрорастущие НТМБ были у 12/38 (31,6%) пациентов, среди них преобладали *M. fortuitum* (5), *M. chelonae* (4), *M. marinum* (1), *M. septicum* (1) и *M. immunogenum* (1).

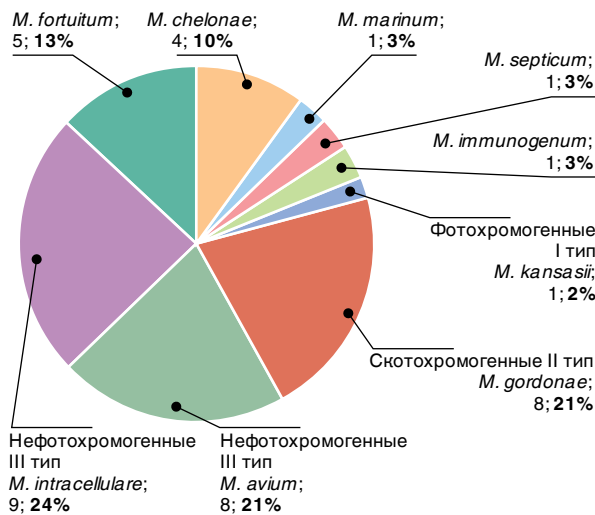


Рис. 1. Частота выделения различных видов НТМБ у пациентов с микобактериозом за период 2009-2019 гг.

Fig. 1. Frequency of isolation of various non-tuberculosis mycobacteria in patients with mycobacteriosis during 2009-2019

Наибольшего внимания заслуживают нефотохромогенные и скотохромогенные НТМБ, которые наиболее часто вызывают микобактериозы на фоне нарушенного иммунитета, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, пневмокониоз, а также туберкулез различной локализации. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы [6, 12, 16].

Среди пациентов с микобактериозами мужчин было 26 (68,4%), женщин – 12 (31,6%). Средний возраст женщин – $45,5 \pm 4,9$ года, мужчин – $52,0 \pm 5,4$ года (рис. 2).

Среди 17 случаев микобактериоза, вызванного *MAC*, было 11 у мужчин и 6 у женщин.

M. gordonae и *M. fortuitum* чаще встречались у мужчин (7 и 4 соответственно), чем у женщин (1 и 1).

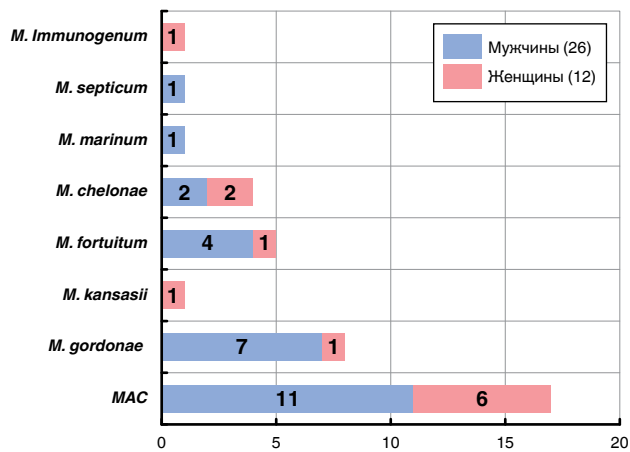


Рис. 2. Распределение видовой принадлежности НТМБ среди мужчин и женщин с микобактериозами

Fig. 2. Distribution of non-tuberculosis species among men and women with mycobacteriosis

Таблица. Вид диагностического материала, из которого были получены НТМБ

Table. Type of diagnostic specimens from which non-tuberculosis mycobacteria were isolated

НТМБ	Мокрота	жБАЛ	Гастро- лаваж	Кал	Плевральная жидкость	Операционный материал	Биопсия	Моча
<i>M. marinum</i>	1 (2,6%)							
<i>M. intracellulare</i>	8 (21,1%)							1 (2,6%)
<i>M. gordonae</i>	5 (13,3%)					1 (2,6%)		2 (5,3%)
<i>M. fortuitum</i>	4 (10,5%)				1 (2,6%)			
<i>M. chelone</i>	3 (7,9%)							1 (2,6%)
<i>M. avium</i>	4 (10,5%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)					2 (5,30)
<i>M. septicum</i>		1 (2,6%)						
<i>M. immunogenum</i>	1 (2,6%)							
<i>M. kansasii</i>	1 (2,6%)							
Всего	27 (71,2%)	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	6 (15,7%)

В таблице показан вид диагностического материала, из которого получены НТМБ у 38 пациентов с микобактериозами. Из таблицы следует, что НТМБ выделялись преимущественно из мокроты – у 27 (71,2%) больных, реже из мочи – у 6 (15,7%) и из бронхоальвеолярный жидкости – у 2 (5,3%) пациентов. В единичных случаях НТМБ выявлены из материала плевральной пункции, гастродуоденального лаважа и у 1 больного, который был прооперирован по поводу фи-

брозно-кавернозного туберкулеза, – из операционного материала.

Заключение

По результатам ретроспективного анализа обследования 14 544 пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания в РСНПМЦ ФиП за 2009-2019 гг. выявлено 38 (0,26%) пациентов с микобактериозом. МАС являлась возбудителем в 17 (44,7%) случаях.

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. Архипов В. В. и др. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – P. 352-356. doi:10.18093/0869.
2. Axson E. L. et al. Nontuberculous Mycobacterial Disease Managed within UK Primary Care, 2006-2016 // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 37, № 9. – P. 1795-1803. doi:10.1007/s10096-018-3315-6.
3. Epidata, Use, and Epi Info. EpiData. 2003.
4. Forbes B. A. et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 2018. – Vol. 31, № 2. – P. 1-66. doi:10.1128/CMR.00038-17.
5. Ghio A. J. et al. Application of Diagnostic Criteria for Non-Tuberculous Mycobacterial Disease to a Case Series of Mycobacterial-Positive Isolates // J. Clin. Tuberc. Other Mycobacter. Dis. – 2019. – Vol. 17. – P. 100133. doi:10.1016/j.jctube.2019.100133.
6. Griffith D. E. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 4. – P. 367-416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST.
7. Hain-Lifescience. Geno Type Mycobacterium AS // Ifu-298-14. – 2011. – Vol. 1. – P. 1-8. www.hain-lifescience.de.
8. Hu Yuli et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria from soil using Middlebrook 7H10 Agar with increased malachite green concentration // AMB Express. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 6-11. doi:10.1186/s13568-017-0373-6.
9. Ikhlov B. L. et al. Potential bactericidal action of UHF on the strains of and *Mycobacterium tuberculosis* // Tub. Lung Dis. – 2019. – Vol. 97, № 1. – P. 25-27. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-1-25-27.
10. Jagielski T. et al. Methodological and clinical aspects of the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 239-290. doi:10.1128/CMR.00055-15.
11. Kham-Ngam I. et al. Epidemiology of and risk factors for extrapulmonary nontuberculous mycobacterial infections in Northeast Thailand // Peer. J. – 2018. – № 8. – P. 1-16. doi:10.7717/peerj.5479.
12. Kwon Y.S., Won J.K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease // J. Korean Med. Sci. – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 649-659. doi:10.3346/jkms.2016.31.5.649.
13. Orikiriza P. et al. Evaluation of the SD bioline TB Ag MPT64 test for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex from liquid cultures in Southwestern Uganda // Afric. J. Laborat. Med. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 1-4. doi:10.4102/ajlm.v6i2.383.
14. Oshitani Y. et al. Characteristic chest CT Findings for progressive cavities in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a retrospective cohort study // Respirat. Res. – 2020. – P. 1-9.
15. Shih D. C. et al. Extrapulmonary nontuberculous mycobacterial disease surveillance – Oregon, 2014-2016 // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2018. – Vol. 67, № 31. – P. 854-857. doi:10.15585/mmwr.mm6731a3.
16. Smirnov T. G. et al. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using dna-strips of genotype *Mycobacterium* CM/AS (Hain Lifescience, Germany) // Tub. Lung Dis. – 2017. – Vol. 95, № 5. – P. 54-59. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59.

REFERENCES

1. Arkhipov V.V. et al. New inhalation devices for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 352-356. (In Russ.) doi:10.18093/0869
2. Axson E.L. et al. Nontuberculous Mycobacterial Disease Managed within UK Primary Care, 2006-2016. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2018, vol. 37, no. 9, pp. 1795-1803. doi:10.1007/s10096-018-3315-6.
3. Epidata, Use, and Epi Info. EpiData. 2003.
4. Forbes B.A. et al. Practice guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, vol. 31, no. 2, pp. 1-66. doi:10.1128/CMR.00038-17.
5. Ghio A.J. et al. Application of Diagnostic Criteria for Non-Tuberculous Mycobacterial Disease to a Case Series of Mycobacterial-Positive Isolates. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobacter. Dis.*, 2019, vol. 17, pp. 100133. doi:10.1016/j.jctube.2019.100133.
6. Griffith D.E. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367-416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST.
7. Hain-Lifescience. Geno Type Mycobacterium AS. *Ifu-298-14*. 2011, vol. 1, pp. 1-8. www.hain-lifescience.de.
8. Hu Yuli et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria from soil using Middlebrook 7H10 Agar with increased malachite green concentration. *AMB Express*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 6-11. doi:10.1186/s13568-017-0373-6.
9. Ikhlov B. L. et al. Potential bactericidal action of UHF on the strains of and *Mycobacterium tuberculosis*. *Tub. Lung Dis.*, 2019, vol. 97, no. 1, pp. 25-27. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-1-25-27.
10. Jagielski T. et al. Methodological and clinical aspects of the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2016, vol. 29, no. 2, pp. 239-290. doi:10.1128/CMR.00055-15.
11. Kham-Ngam I. et al. Epidemiology of and risk factors for extrapulmonary nontuberculous mycobacterial infections in Northeast Thailand. *Peer. J.*, 2018, no. 8, pp. 1-16. doi:10.7717/peerj.5479.
12. Kwon Y.S., Won J.K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *J. Korean Med. Sci.*, 2016, vol. 31, no. 5, pp. 649-659. doi:10.3346/jkms.2016.31.5.649.
13. Orikiriza P. et al. Evaluation of the SD bioline TB Ag MPT64 test for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex from liquid cultures in Southwestern Uganda. *Afric. J. Laborat. Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 1-4. doi:10.4102/ajlm.v6i2.383.
14. Oshitani Y. et al. Characteristic chest CT Findings for progressive cavities in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Respirat. Res.*, 2020, pp. 1-9.
15. Shih D.C. et al. Extrapulmonary nontuberculous mycobacterial disease surveillance – Oregon, 2014-2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2018, vol. 67, no. 31, pp. 854-857. doi:10.15585/mmwr.mm6731a3.
16. Smirnov T.G. et al. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using dna-strips of genotype *Mycobacterium* CM/AS (Hain Lifescience, Germany). *Tub. Lung Dis.*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 54-59. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59.

17. Spaulding A. B. et al. Geographic distribution of nontuberculous mycobacterial species identified among clinical isolates in the United States, 2009-2013 // *Ann. Amer. Thorac. Society.* – 2017. – Vol. 14, № 11. – P. 1655-1661. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-860OC.
18. Yano H. et al. Population structure and local adaptation of MAC lung disease agent *Mycobacterium avium* Subsp. *Hominissuis* // *Genome Biol. Evol.* – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 2403-2417. doi:10.1093/gbe/evx183.
17. Spaulding A.B. et al. Geographic distribution of nontuberculous mycobacterial species identified among clinical isolates in the United States, 2009-2013. *Ann. Amer. Thorac. Society.* 2017, vol. 14, no. 11, pp. 1655-1661. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-860OC.
18. Yano H. et al. Population structure and local adaptation of MAC lung disease agent *Mycobacterium avium* Subsp. *Hominissuis*. *Genome Biol. Evol.*, 2017, vol. 9, no. 9, pp. 2403-2417. doi:10.1093/gbe/evx183.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ташкентская медицинская академия,
г. Ташкент, ул. Sh. Alimov 1 Little Ring Road.

Парпиева Наргиза Нусратовна

доктор медицинских наук,
главный фтизиатр Республики Узбекистан,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8712780470.
E-mail: nargizaparpieva@gmail.com

Султанов Санжар Аманович

ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии
Ташкентской медицинской академии.
E-mail: sanjarsultanov1990@gmail.com

Джурабаева Мухаббат Хусановна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии
Ташкентской медицинской академии.

Анварова Екатерина Владимировна

ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: marmonka@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tashkent Medical Academy,
Sh. Alimov 1 Little Ring Road, Tashkent.

Nargiza N. Parpieva

Doctor of Medical Sciences,
Chief Phthisiologist of the Republic of Uzbekistan,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.
Phone: 8712780470,
Email: nargizaparpieva@gmail.com

Sanzhar A. Sultanov

Assistant of Phthisiology and Pulmonology Department,
Tashkent Medical Academy.
Email: sanjarsultanov1990@gmail.com

Mukhabbat Kh. Dzhurabaeva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology and Pulmonology
Department, Tashkent Medical Academy.

Ekaterina V. Anvarova

Assistant of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: marmonka@mail.ru

Поступила 02.12.2020

Submitted as of 02.12.2020



ФАРМАСИНТЕЗ

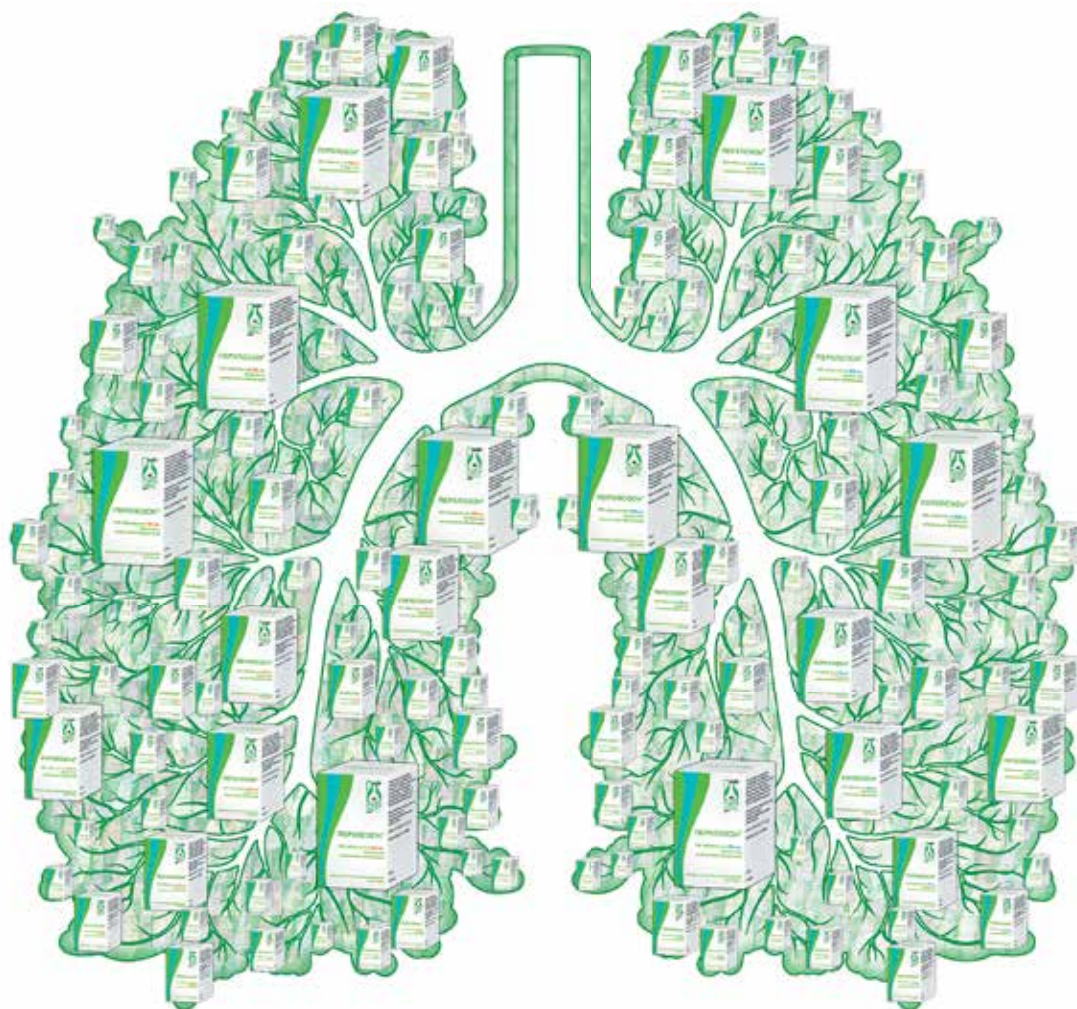
ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



Оказывает строго избирательное действие на МБТ
Сокращает время заживления очагов деструкции в легких
Активизирует фагоцитарную активность макрофагов
Входит в перечень ЖНВЛП



Клинические аспекты применения искусственного интеллекта для интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки

С. П. МОРОЗОВ, Д. Ю. КОКИНА, Н. А. ПАВЛОВ, Ю. С. КИРПИЧЕВ, В. А. ГОМБОЛЕВСКИЙ, А. Е. АНДРЕЙЧЕНКО

ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены возможности применения искусственного интеллекта для интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки путем анализа 45 литературных источников. Проанализированы экспериментальные и коммерческие системы диагностики туберкулеза легких, пневмоний, новообразований и других заболеваний.

Ключевые слова: искусственный интеллект, рентгенография, туберкулез легких, заболевания легких, пульмонология, компьютерное зрение

Для цитирования: Морозов С. П., Кокина Д. Ю., Павлов Н. А., Кирпичев Ю. С., Гомболевский В. А., Андрейченко А. Е. Клинические аспекты применения искусственного интеллекта для интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 58-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-58-64>

Clinical aspects of using artificial intelligence for the interpretation of chest X-rays

S. P. MOROZOV, D. YU. KOKINA, N. A. PAVLOV, YU. S. KIRPICHEV, V. A. GOMBOLEVSKIY, A. E. ANDREYCHENKO

Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review considers the possible use of artificial intelligence for the interpretation of chest X-rays by analyzing 45 publications. Experimental and commercial diagnostic systems for pulmonary tuberculosis, pneumonia, neoplasms and other diseases have been analyzed.

Key words: artificial intelligence, radiography, pulmonary tuberculosis, lung diseases, pulmonology, computer vision

For citations: Morozov S.P., Kokina D.Yu., Pavlov N.A., Kirpichev Yu.S., Gombolevskiy V.A., Andreychenko A.E. Clinical aspects of using artificial intelligence for the interpretation of chest X-rays. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 58-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-58-64>

Для корреспонденции:
Кокина Дарья Юрьевна
E-mail: d.kokina@npcmr.ru

Correspondence:
Darya Yu. Kokina
Email: d.kokina@npcmr.ru

Заболевания органов дыхания занимают лидирующее место в структуре смертности населения во всем мире. Инфекции нижних дыхательных путей, злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легких и туберкулез находятся в списке 10 наиболее распространенных причин смерти в 2016 г. [10]. Большинство перечисленных заболеваний диагностируют с помощью лучевых методов, в том числе рентгенографии. Рентгенография органов грудной клетки соответствует трем необходимым условиям для развертывания искусственного интеллекта: во-первых, флюорография и рентгенография органов грудной клетки имеют массовое использование и являются наиболее популярными исследованиями; во-вторых, стандартизация проведения исследования отражена во многих учебно-методических пособиях; в-третьих, на протяжении более 20 лет лучевая диагностика занимает лидирующие позиции среди трендов на цифровизацию в медицине, в связи с этим постепенная замена аналогового оборудования цифровым, сбор результатов исследований в централизованных архивах и работа врачей-рентгенологов с цифровыми результатами обуславливают готовность к внедрению искусственного интеллекта.

Цель обзора – представить основные направления применения искусственного интеллекта в анализе рентгенограмм органов грудной клетки в

диагностике социально значимых заболеваний и экстренных состояний.

Для допуска к клиническому применению программное обеспечение должно соответствовать показателям стандартного набора метрик, включающих чувствительность, специфичность, точность, а также показатель AUC. AUC – площадь под ROC-кривой, графически отображающей зависимость чувствительности от специфичности. К клиническим испытаниям может быть допущено программное обеспечение, если его показатель $AUC \geq 0,81$ [1]. С помощью перечисленных показателей были проанализированы данные об основных направлениях разработки и возможностях программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта, используемого для диагностики заболеваний легких с помощью рентгенографии органов грудной клетки.

Туберкулез. Туберкулез остается важной проблемой мирового здравоохранения и одной из 10 основных причин смертности населения во всем мире [11]. Развитие первых систем искусственного интеллекта для определения туберкулеза легких на основе CAD (Computer aided diagnosis) пришлось на период с 1996 по 2013 г. [22]. Системы CAD используют предварительную обработку изображений (повышение контрастности, определение границ

легких, уменьшение теней костных структур) для того, чтобы объекты, отражающие патологические изменения, стали более заметными [17, 34]. Сложность применения CAD в скрининге туберкулеза легких напрямую связана с большим разнообразием рентгенологических форм данного заболевания [8, 18]. Многочисленные системы CAD, разработанные в 2000-е годы, достигали точности от 42 до 100%, однако были специфичны только для одного из рентгенологических признаков туберкулеза [22]. Так, T. Xu et al. разработали CAD-алгоритм для определения на рентгенограммах полостей распада, которые зачастую свидетельствуют о бактериовыделении у пациента и опасности возникновения тяжелых осложнений [43]. S. Jaeger et al. использовали наборы рентгенограмм с различными признаками туберкулеза, включая полости, инфильтративные изменения, плевральный выпот. В результате AUC алгоритма достигал 83% [17]. В дальнейшем авторам удалось усовершенствовать алгоритм и достичь AUC 87-90%, однако полученные результаты уступали показателям точности врачей-рентгенологов, участвовавших в исследовании [19].

L. Hogeweg et al. на начальных этапах разработки коммерческого проекта CAD4TB описали возможные варианты систем обработки изображения, включающие обработку полей легких, ключиц, аномалий текстуры и формы, что позволяло значительно улучшить процесс обнаружения патологии корней легких и очаговые изменения [13]. Диагностическая эффективность CAD4TB была оценена в системном обзоре T. Pande et al., программное обеспечение использовалось как инструмент скрининга в некоторых странах. AUC CAD4TB варьировал от 0,71 до 0,84, что ниже аналогичных показателей некоммерческих CAD и врачей-рентгенологов [31, 37, 41, 44]. Однако CAD4TB был полезным для идентификации пациентов, нуждающихся в дальнейшем диагностическом тестировании, в условиях с недостаточными ресурсами и высоким бременем туберкулеза [37]. Наилучшие результаты достигнуты в совокупности с клинической картиной, включающей кровохарканье, ночную потливость, повышенную температуру тела (AUC 0,84, для чувствительности 95% специфичность составила 49%) [26]. В 2018 г. выпущена новая версия CAD4TB, являющаяся нейросетью глубокого обучения [27].

В настоящий момент существуют другие коммерческие системы на основе нейросетей глубокого

обучения. Z. Qin et al. провели сравнительное ретроспективное исследование трех систем, включая CAD4TB (версия 6), Lunit INSIGHT (версия 4.7.2) и qXR (версия 2) на 1 196 рентгенограммах пациентов с клиническими признаками туберкулеза, полученных в Непале и Камеруне. Все три системы имели более высокие показатели точности (на примере рентгенограмм из Камеруна – 0,9; 0,94; 0,94 соответственно) и специфичности (0,9; 0,94; 0,95), чем аналогичные показатели врачей-рентгенологов (точность – 0,74, специфичность – 0,74) в данном исследовании [35].

Множество исследований посвящено применению нейросетей глубокого обучения для диагностики туберкулеза. Наиболее высокие показатели достигнуты с помощью комбинированного применения различных нейросетей (AUC до 0,99) (табл. 1) [23].

Развитие искусственного интеллекта в области диагностики туберкулеза достигло высоких результатов, некоторые алгоритмы не уступают показателям врачей и могут использоваться для первичного прочтения, однако для этого требуется соответствующая нормативно-правовая основа.

Пневмонии. Популярность разработки алгоритмов для определения признаков пневмонии на рентгенограммах обусловлена высокой распространенностью данного заболевания, его социальной значимостью и большим количеством баз данных. Около 3 млн смертей во всем мире (четвертое место среди причин смерти населения) в 2016 г. были вызваны инфекциями нижних дыхательных путей, в том числе пневмониями [10]. Рентгенография – доступный и распространенный метод диагностики пневмонии, поэтому применение искусственного интеллекта в данной области, особенно в тяжелых эпидемических условиях, может оказать значительную помощь здравоохранению.

Рентгенологический симптом консолидации – неспецифичный и может быть проявлением геморрагических, неопластических и других изменений, поэтому интерпретация данного признака всегда представляет значительную сложность [20]. N. Mahomed et al. разработали CAD-алгоритм для определения пневмонии у детей младше 5 лет, набор данных составлял 858 рентгенограмм с признаками пневмонии (средней степени тяжести или тяжелой по критериям Всемирной организации здравоохранения). AUC разработанного алгорит-

Таблица 1. Применение различных нейросетей в интерпретации рентгенографии для обнаружения туберкулеза легких
Table 1. The use of various neural networks in the interpretation of radiography for pulmonary tuberculosis detection

Исследование	Нейросеть	Наилучший показатель AUC
Hwang et al. [16]	AlexNet	от 0,88 до 0,96
Lakhani et al. [23]	GoogLeNet, AlexNet	0,90 и 0,88
	GoogLeNet, AlexNet, предварительно обученные на изображениях ImageNet	0,98 и 0,97
Pasa et al. [32]	Собственный алгоритм, обученный с нуля с помощью рентгенограмм	0,93

ма достигал 0,85, чувствительность – 76%, специфичность – 80%, что оказалось меньше аналогичных показателей врачей-рентгенологов (0,975; 94 и 90% соответственно) [24]. В исследовании Н. Behzadi-khormouji et al. использовались известные сверточные нейросети (VGG16, DenseNet121 и т. д.) для анализа рентгенограмм органов грудной клетки детей для выявления консолидации, соответствующей пневмонии. В результате точность алгоритмов достигала 95%. Однако большое количество данных, полученных в результате обработки нейросетями, оказались ложноотрицательными, а также многие изменения могли быть оценены как пневмония только при наличии клинических данных [4].

Р. Rajpurkar et al. разработали CheXNet на основе нейросети глубокого обучения для определения пневмонии и сравнили его эффективность с эффективностью 4 врачей-рентгенологов. Оценка эффективности проводилась по шкале F1 каждого врача по отдельности, среднего показателя 4 врачей и алгоритма. Шкала F1 отражает гармоническое среднее между точностью и чувствительностью [12]. В результате F1 CheXNet достигла 0,435, что оказалось выше, чем средняя оценка 4 врачей (0,387) [38]. Однако в исследовании использовались только прямые проекции рентгенограмм органов грудной клетки, в то время как наличие боковой проекции повышает точность заключения врача-рентгенолога на 15% [39].

Первые работы о возможностях искусственного интеллекта в интерпретации рентгенограмм пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, появились в начале развития пандемии. По мере накопления баз изображений повышается качество обучения нейросетей. Нейросети для определения COVID-19 были протестированы в трехклассовых (COVID-19-пневмония, другие пневмонии и отсутствие патологии) и двухклассовых системах (определение COVID-19-пневмонии). Наивысшая точность, приближающаяся к 100%, достигнута в определении пневмонии, вызванной COVID-19, в двухклассовых системах (табл. 2).

Несмотря на существующие в настоящий момент ограничения в виде отсутствия анализа боковых проекций и учета клинической картины, за счет увеличения наборов изображений повышается качество обучения нейросетей, что в свою очередь предоставляет возможность повышения значимо-

сти искусственного интеллекта в интерпретации рентгенограмм с признаками пневмонии.

Новообразования легких. По данным Всемирной организации здравоохранения, рак легкого, трахеи и бронхов является шестой по частоте причиной смертности населения в 2016 г. [10]. Ошибки в диагностике рака легкого, связанные с интерпретацией рентгенограмм органов грудной клетки, могут быть вызваны рядом факторов, среди них ошибка врача-рентгенолога, характеристики опухоли и технические параметры. Характеристики опухоли, приводящие к ошибке в диагностике, включают плотность опухоли, гистологические особенности (например, аденокарциномы менее заметны на рентгенограммах, чем другие типы опухолей), локализацию в проекции плотных анатомических структур (ребра, ключицы, тень сердца и т. д.), размеры опухоли до 10 мм (опухоли до 30 мм могут быть пропущены врачами-рентгенологами) [9]. Кроме того, рентгенография имеет ограниченные возможности за счет того, что представляет суммационное изображение. Рентгенография не рекомендована для применения в скрининге рака легкого и не влияет на снижение смертности от этого заболевания [30]. Однако в странах, где рентгенография и флюорография являются массовыми исследованиями, используемыми для скрининга туберкулеза легких, они могут оказаться полезными для выявления новообразований у бессимптомных пациентов. Применение искусственного интеллекта в таких условиях может повысить качество интерпретации изображений.

Уже в период с 1995 по 2006 г. было проведено исследование эффективности CAD при повторном чтении рентгенограмм. С помощью CAD обнаружено около 50% пропущенных врачами-рентгенологами узлов, средний размер которых составлял 1,7 см [42]. В исследовании I. Bush была использована сеть ResNet, предварительно обученная на наборе данных ImageNet. Исследование показало, что возможно достижение чувствительности 92% и специфичности 86% в определении узлов, что сравнимо с показателями врачей-рентгенологов [5]. J. G. Nam et al. использовали набор данных, включавший 34 067 нормальных рентгенограмм и 9 225 рентгенограмм со злокачественными узлами, подтвержденными гистологически. AUC данного алгоритма оказался выше аналогичного показателя, среднего для группы врачей разных специальностей.

Таблица 2. Исследования возможностей искусственного интеллекта в интерпретации рентгенограмм с признаками пневмонии, вызванной COVID-19

Table 2. Study of the capabilities of artificial intelligence in interpreting X-rays with signs of pneumonia caused by COVID-19

Исследование	Нейросеть	Точность в трехклассовой системе	Точность в двухклассовой системе
Khan et al. [21]	CoroNet	95%	99%
Apostolopoulos et al. [2]	VGG19	93,48%	98,75%
Narin et al. [29]	ResNet50		98%
Rahimzadeh M. et al. [36]	Комбинация Xception и ResNet50V2	91,4%	99,5%

Также дополнительное использование алгоритма повышало точность определения узлов всеми врачами. Однако высокая эффективность алгоритма в использованном наборе данных может быть обусловлена тем, что более 50% узлов имели диаметр более 3 см, в то время как узлы менее 1 см алгоритм обнаружил только в 11% случаев [28].

В исследовании Y. Sim et al., сравнивающем эффективность искусственного интеллекта и врачей-рентгенологов в диагностике узлов легких, применение сверточной нейросети при повторном просмотре позволило улучшить чувствительность определения узлов врачами на 5,2%, помогло отклонить ложноположительные результаты [40]. M. J. Cha et al. проводили исследования возможностей сверточной нейросети в определении операбельного рака легкого. Чувствительность нейросети для выявления видимого рака легкого на стадии T1 оказалась выше, чем у врачей-рентгенологов, однако в исследовании были исключены все сочетанные патологии, узелки размерами до 1 см [6].

Тени костей значительно затрудняют обнаружение перекрытых ими узлов легких, поэтому подавление теней костных структур является развивающимся направлением разработки алгоритмов для анализа рентгенограмм. Например, N. Matsubara et al. удалось создать алгоритм, подавляющий все костные фрагменты, облегчая осмотр легочных полей без потери информации [25]. Таким образом, автоматические алгоритмы направлены на расширение возможностей анализа изображений для выявления находок, которые врач может не заметить.

Другие патологии. S. Zhou et al. использовали предварительно обученные сверточные нейросети (InceptionV3, ResNet-50 и Xception) для выявления кардиомегалии на рентгенограммах. Наилучший показатель AUC (0,86) был достигнут при комбинации алгоритмов InceptionV3 и ResNet-50 [45]. P. Putha et al. для обучения алгоритма выявлению сглаженного реберно-диафрагмального угла, кардиомегалии, полостей, консолидации, фиброза, увеличения корней легких, узлов и плеврального выпота использовали набор данных, состоящий из 2,5 млн изображений. В результате AUC достигал 0,92 в определении рентгенограмм, соответствующих норме или патологии. По отношению к определению выбранных рентгенологических признаков наилучший результат достигнут в выявлении плеврального выпота и кардиомегалии, что может быть связано с однозначно трактуемой терминологией данных симптомов [33].

E. J. Hwang et al. использовали нейросеть глубокого обучения (Lunit INSIGHT for Chest Radiography) в отделении неотложной помощи для интерпретации рентгенограмм [14]. AUC достигал 0,95 в определении наличия патологических изменений, чувствительность алгоритма оказалась выше аналогичного показателя резидентов-рентгенологов, однако показатели специфичности у резидентов были

выше [14]. Алгоритм продемонстрировал высокую чувствительность при выявлении паренхиматозных изменений легких (новообразования, туберкулез, пневмония) [15].

A. G. Taylor et al. использовали несколько алгоритмов для нахождения пневмоторакса, им удалось достичь высокой чувствительности и специфичности для выявления выраженного пневмоторакса. Некоторые рентгенограммы с выраженным пневмотораксом были неправильно расценены алгоритмом как нормальные из-за сложностей интерпретации данных изображений [41].

Определение пневмоторакса, плеврального выпота, кардиомегалии с помощью программного обеспечения на основе искусственного интеллекта может оказать значительную пользу врачам-рентгенологам как вспомогательный инструмент, однако необходимо дальнейшее усовершенствование алгоритмов.

Заключение

В настоящее время существуют системы искусственного интеллекта для определения патологии органов грудной клетки на рентгенограммах, позволяющие добиться высокой точности, сопоставимой и превышающей показатели врачей-рентгенологов. Такие системы основаны на применении нейросетей глубокого обучения. Самые высокие показатели точности достигаются в разделении нормы и патологии, в диагностике отдельных заболеваний искусственный интеллект проявляет себя по-разному и имеет разные сценарии практического применения: помощь врачу-рентгенологу, автономное использование для дальнейшей маршрутизации либо приоритезации пациентов.

Наилучшие результаты достигнуты в области диагностики туберкулеза легких. Некоторые коммерческие системы имеют точность, превышающую точность врачей-рентгенологов, могут использоваться как вспомогательный инструмент, так и в автономном режиме в условиях нехватки людских ресурсов для выявления признаков туберкулеза и дальнейшего дообследования. В диагностике пневмоний искусственный интеллект сталкивается с рядом сложностей и ограничений, связанных с рентгенологическими симптомами пневмонии, необходимостью доступности клинической картины, боковых проекций и широким диапазоном заболеваний для дифференциальной диагностики. Однако в период пандемии COVID-19 были разработаны модели с высокими показателями точности с перспективой дальнейшего применения в клинической практике для помощи врачам-рентгенологам. Имеющиеся данные об использовании искусственного интеллекта в определении признаков рака легкого свидетельствуют, что в настоящее время отдельные алгоритмы полезны как вспомогательный инструмент для врача-рентгенолога, позволяющий уменьшить количество диагностических ошибок и

подтвердить наличие патологии. Разработаны модели искусственного интеллекта, которые могут применяться для ранжирования рентгенограмм с патологическими изменениями в условиях отделений, оказывающих неотложную помощь (например, среди пациентов с пневмотораксом).

Использование данных технологий для интерпретации рентгенограмм является только одним из направлений применения искусственного интел-

лекта в лучевой диагностике. Машинный анализ данных компьютерной томографии органов грудной клетки вследствие более высоких разрешающих возможностей метода и отсутствия принципиальных недостатков рентгенографии, в том числе эффекта суммации теней, наличия «слепых» зон и т. д., находит все большее применение как в сфере диагностики, так и скрининга заболеваний органов дыхания [3, 7].

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. Морозов С. П., Владзимирский А. В., Кляшторный В. Г., Андрейченко А. Е., Кульберг Н. С., Гомболевский В. А., Сергунова К. А. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 57. – М., 2019. – 51 с.
2. Apostolopoulos I. D., Mpesiana T. A. Covid-19: automatic detection from X-ray images utilizing transfer learning with convolutional neural networks // *Phys. Eng. Sci. Med.* – 2020. – № 43. – P. 635-640.
3. Ather S., Kadir T., Gleeson F. Artificial intelligence and radiomics in pulmonary nodule management: current status and future applications // *Clin. Radiol.* – 2020. – № 75 (1). – P. 13-19.
4. Behzadi-Khormouji H., Rostami H., Salehi S. et al. Deep learning, reusable and problem-based architectures for detection of consolidation on chest X-ray images // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2020. – № 185. – P. 105162.
5. Bush I. Lung Nodule Detection and Classification // Report, Stanford Computer Science. – 2016. – 8 p.
6. Cha M. J., Chung M. J., Lee J. H., Lee K. S. Performance of deep learning model in detecting operable lung cancer with chest radiographs // *J. Thorac. Imaging.* – 2019. – № 34 (2). – P. 86-91.
7. Chassagnon G., Vakalopoulou M., Paragios N., Revel M. P. Artificial intelligence applications for thoracic imaging // *Eur. J. Radiol.* – 2020. – № 23. – P. 108774.
8. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches // World Health Organization. – 2016. – 39 p.
9. Del Ciello A., Franchi P., Contegiacomo A., Cicchetti G., Bonomo L., Larici A.R. Missed lung cancer: when, where, and why? // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2017. – № 23 (2). – P. 118-126.
10. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization, 2018.
11. Global tuberculosis report 2019 // Geneva: World Health Organization, 2019. – 283 p.
12. Goutte C., Gaussier E. A Probabilistic interpretation of precision, recall and F-score, with Implication for evaluation // *Lecture Notes in Computer Science.* – 2005. – 3408. – P. 345-359.
13. Hogeweg L., Mol C., de Jong P. A., Dawson R., Ayles H., van Ginneken B. Fusion of local and global detection systems to detect tuberculosis in chest radiographs // *Comput. Assist. Interv.* – 2010. – № 13 (3). – P. 650-657.
14. Hwang E. J., Nam J. G., Lim W. H., Park S. J., Jeong Y. S., Kang J. H., Hong E. K., Kim T. M., Goo J. M., Park S., Kim K. H., Park C. M. et al. Deep Learning for Chest Radiograph Diagnosis in the Emergency Department // *Radiology.* – 2019. – № 293 (3). – P. 573-580.
15. Hwang E. J., Park S., Jin K. N. et al. Development and validation of a deep learning-based automated detection algorithm for major thoracic diseases on chest radiographs // *JAMA Netw Open.* – 2019. – № 2 (3). – P. 191095.
16. Hwang S., Kim H. E., Jeong J., Kim H. J. A novel approach for tuberculosis screening based on deep convolutional neural networks // *Proc. SPIE. Medical Imaging.* – 2016. – P. 97852.

REFERENCES

1. Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V., Klyashtorny V.G., Andrejchenko A.E., Kulberg N.S., Gombolevskiy V.A., Sergunova K.A. *Klinicheskie ispytaniya programmogo obespecheniya na osnove intellektualnykh tekhnologiy (luchevaya diagnostika). Seriya Luchshie praktiki luchevoj i instrumentalnoy diagnostiki.* [Clinical trials of software based on artificial intelligence technologies (radiology)/ Series of Best practices in medical imaging]. Issue 57, Moscow, 2019, 51 p.
2. Apostolopoulos I.D., Mpesiana T.A. Covid-19: automatic detection from X-ray images utilizing transfer learning with convolutional neural networks. *Phys. Eng. Sci. Med.*, 2020, no. 43, pp. 635-640.
3. Ather S., Kadir T., Gleeson F. Artificial intelligence and radiomics in pulmonary nodule management: current status and future applications. *Clin. Radiol.*, 2020, no. 75 (1), pp. 13-19.
4. Behzadi-Khormouji H., Rostami H., Salehi S. et al. Deep learning, reusable and problem-based architectures for detection of consolidation on chest X-ray images. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 2020, no. 185, pp. 105162.
5. Bush I. Lung Nodule Detection and Classification. *Report, Stanford Computer Science.* 2016, 8 p.
6. Cha M.J., Chung M.J., Lee J.H., Lee K.S. Performance of deep learning model in detecting operable lung cancer with chest radiographs. *J. Thorac. Imaging.* 2019, no. 34 (2), pp. 86-91.
7. Chassagnon G., Vakalopoulou M., Paragios N., Revel M.P. Artificial intelligence applications for thoracic imaging. *Eur. J. Radiol.*, 2020, no. 23, pp. 108774.
8. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. World Health Organization. 2016, 39 p.
9. Del Ciello A., Franchi P., Contegiacomo A., Cicchetti G., Bonomo L., Larici A.R. Missed lung cancer: when, where, and why? *Diagn. Interv. Radiol.*, 2017, no. 23 (2), pp. 118-126.
10. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization, 2018.
11. Global tuberculosis report 2019. Geneva, World Health Organization, 2019, 283 p.
12. Goutte C., Gaussier E.A. Probabilistic interpretation of precision, recall and F-score, with Implication for evaluation. *Lecture Notes in Computer Science.* 2005, 3408, pp. 345-359.
13. Hogeweg L., Mol C., de Jong P.A., Dawson R., Ayles H., van Ginneken B. Fusion of local and global detection systems to detect tuberculosis in chest radiographs. *Comput. Assist. Interv.*, 2010, no. 13 (3), pp. 650-657.
14. Hwang E.J., Nam J.G., Lim W.H., Park S.J., Jeong Y.S., Kang J.H., Hong E.K., Kim T.M., Goo J.M., Park S., Kim K.H., Park C.M. et al. Deep Learning for Chest Radiograph Diagnosis in the Emergency Department. *Radiology*, 2019, no. 293 (3), pp. 573-580.
15. Hwang E.J., Park S., Jin K.N. et al. Development and validation of a deep learning-based automated detection algorithm for major thoracic diseases on chest radiographs. *JAMA Netw Open*, 2019, no. 2 (3), pp. 191095.
16. Hwang S., Kim H.E., Jeong J., Kim H.J. A novel approach for tuberculosis screening based on deep convolutional neural networks. *Proc. SPIE. Medical Imaging*, 2016, pp. 97852.

17. Jaeger S., Karargyris A., Antani S. et al. Detecting tuberculosis in radiographs using combined lung masks // In: 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE. – 2012. – P. 4978-4981.
18. Jaeger S., Karargyris A., Candemir S. et al. Automatic screening for tuberculosis in chest radiographs: a survey // *Quant Imaging Med Surg.* – 2013. – № 3 (2). – P. 89-99.
19. Jaeger S., Karargyris A., Candemir S., Folio L., Siegelman J., Callaghan F. M., Xue Z., Palaniappan K., Singh R. K., Antani S., Thoma G. R., Wang Y., Lu P., McDonald C. J. Automatic tuberculosis screening using chest radiographs // *IEEE Trans. Med. Imaging.* – 2014. – № 33 (2). – P. 233-245.
20. Kallianos K., Mongan J., Antani S. et al. How far have we come? Artificial intelligence for chest radiograph interpretation // *Clin. Radiol.* – 2019. – № 74 (5). – P. 338-345.
21. Khan A. I., Shah J. L., Bhat M. M. CoroNet: A deep neural network for detection and diagnosis of COVID-19 from chest x-ray images // *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* – 2020. – 196.
22. Kulkarni S., Jha S. Artificial intelligence, radiology, and tuberculosis: a review // *Acad. Radiol.* – 2020. – № 27 (1). – P. 71-75.
23. Lakhani P., Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks // *Radiology.* – 2017. – № 284 (2). – P. 574-582.
24. Mahomed N., van Ginneken B., Philipsen R. H. H. M. et al. Computer-aided diagnosis for World Health Organization-defined chest radiograph primary-endpoint pneumonia in children // *Pediatr. Radiol.* – 2020. – № 50 (4). – P. 482-491.
25. Matsubara N., Teramoto A., Saito K. et al. Bone suppression for chest X-ray image using a convolutional neural filter // *Phys Eng Sci Med.* – 2020. – № 43. – P. 97-108.
26. Melendez J., Sanchez C. I., Philipsen R. H. H. M. et al. An automated tuberculosis screening strategy combining X-ray-based computer-aided detection and clinical information // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 25265.
27. Murphy K., Habib S. S., Zaidi S. M. A. et al. Computer aided detection of tuberculosis on chest radiographs: an evaluation of the CAD4TB v6 system // *Sci. Rep.* – 2020. – № 10. – P. 5492.
28. Nam J. G., Park S., Hwang E. J., Lee J. H., Jin K.-N., Lim K. Y., Vu T. H., Sohn J. H., Hwang S., Goo J. M., Park C. M. Development and validation of deep learning-based automatic detection algorithm for malignant pulmonary nodules on chest radiographs // *Radiology.* – 2019. – 290. – P. 218-228.
29. Narin A., Kaya C., Pamuk Z. Automatic Detection of Coronavirus Disease (COVID-19) Using X-Ray Images and Deep Convolutional Neural Networks // *arXiv preprint arXiv:2003.10849.* 2020.
30. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle D. R., Adams A. M., et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 365 (5). – P. 395-409.
31. Pande T., Cohen C., Pai M., Ahmad Khan F. Computer-aided detection of pulmonary tuberculosis on digital chest radiographs: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – № 20 (9). – P. 1226-1230.
32. Pasa F., Golkov V., Pfeiffer F. et al. Efficient deep network architectures for fast chest x-ray tuberculosis screening and visualization // *Sci. Rep.* – 2019. – № 9. – P. 62-68.
33. Putha P., Tadepalli M., Reddy B., Raj T., Chiramal J. A., Govil S., Sinha N., Reddivari S., Jagirdar A., Rao P., Warier P. Can Artificial intelligence reliably report chest X-Rays?: radiologist validation of an algorithm trained on 1.2 million X-Rays // *arXiv preprint arXiv:1807.07455* (2018).
34. Qin C., Yao D., Shi Y., Song Z. Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence: a survey // *Biomed. Eng. Online.* – 2018. – № 17 (1). – P. 113.
35. Qin Z. Z., Sander M. S., Rai B. et al. Using artificial intelligence to read chest radiographs for tuberculosis detection: A multi-site evaluation of the diagnostic accuracy of three deep learning systems // *Sci Rep* 9. – 2019. – 15000.
36. Rahimzadeh M., Attar A. A modified deep convolutional neural network for detecting COVID-19 and pneumonia from chest X-ray images based on the concatenation of Xception and ResNet50V2 // *Inform. Med. Unlocked.* – 2020. – № 19. – P. 100360.
37. Rahman M. T., Codlin A. J., Rahman M. M. et al. An evaluation of automated chest radiography reading software for tuberculosis screening among public- and private-sector patients // *Eur. Respir. J.* – 2017. – № 49 (5). – P. 1602159.
38. Rajpurkar P., Irvin J., Zhu K., Yang B., Mehta H., Duan T., Ding D., Bagul A., Langlotz C., Shpanskaya K. CheXnet: Radiologist-level pneumonia detection on chest x-rays with deep learning // *ArXiv Prepr ArXiv:171105225* (2017).
17. Jaeger S., Karargyris A., Antani S. et al. Detecting tuberculosis in radiographs using combined lung masks. In: 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE. 2012, pp. 4978-4981.
18. Jaeger S., Karargyris A., Candemir S. et al. Automatic screening for tuberculosis in chest radiographs: a survey. *Quant. Imaging Med. Surg.*, 2013, no. 3 (2), pp. 89-99.
19. Jaeger S., Karargyris A., Candemir S., Folio L., Siegelman J., Callaghan F. M., Xue Z., Palaniappan K., Singh R.K., Antani S., Thoma G. R., Wang Y., Lu P., McDonald C. J. Automatic tuberculosis screening using chest radiographs. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 2014, no. 33 (2), pp. 233-245.
20. Kallianos K., Mongan J., Antani S. et al. How far have we come? Artificial intelligence for chest radiograph interpretation. *Clin. Radiol.*, 2019, no. 74 (5), pp. 338-345.
21. Khan A.I., Shah J.L., Bhat M.M. CoroNet: A deep neural network for detection and diagnosis of COVID-19 from chest x-ray images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2020, 196.
22. Kulkarni S., Jha S. Artificial intelligence, radiology, and tuberculosis: a review. *Acad. Radiol.*, 2020, no. 27 (1), pp. 71-75.
23. Lakhani P., Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. *Radiology*, 2017, no. 284 (2), pp. 574-582.
24. Mahomed N., van Ginneken B., Philipsen R.H.H.M. et al. Computer-aided diagnosis for World Health Organization-defined chest radiograph primary-endpoint pneumonia in children. *Pediatr. Radiol.*, 2020, no. 50 (4), pp. 482-491.
25. Matsubara N., Teramoto A., Saito K. et al. Bone suppression for chest X-ray image using a convolutional neural filter. *Phys. Eng. Sci. Med.*, 2020, no. 43, pp. 97-108.
26. Melendez J., Sanchez C.I., Philipsen R.H.H.M. et al. An automated tuberculosis screening strategy combining X-ray-based computer-aided detection and clinical information. *Sci. Rep.*, 2016, no. 6, pp. 25265.
27. Murphy K., Habib S.S., Zaidi S.M.A. et al. Computer aided detection of tuberculosis on chest radiographs: an evaluation of the CAD4TB v6 system. *Sci. Rep.*, 2020, no. 10, pp. 5492.
28. Nam J.G., Park S., Hwang E.J., Lee J.H., Jin K.N., Lim K.Y., Vu T.H., Sohn J.H., Hwang S., Goo J.M., Park C.M. Development and validation of deep learning-based automatic detection algorithm for malignant pulmonary nodules on chest radiographs. *Radiology*, 2019, 290, pp. 218-228.
29. Narin A., Kaya C., Pamuk Z. Automatic Detection of Coronavirus Disease (COVID-19) Using X-Ray Images and Deep Convolutional Neural Networks. *arXiv preprint arXiv:2003.10849.* 2020.
30. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle D. R., Adams A. M., et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.*, 2011, no. 365 (5), pp. 395-409.
31. Pande T., Cohen C., Pai M., Ahmad Khan F. Computer-aided detection of pulmonary tuberculosis on digital chest radiographs: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, no. 20 (9), pp. 1226-1230.
32. Pasa F., Golkov V., Pfeiffer F. et al. Efficient deep network architectures for fast chest x-ray tuberculosis screening and visualization. *Sci. Rep.*, 2019, no. 9, pp. 62-68.
33. Putha P., Tadepalli M., Reddy B., Raj T., Chiramal J.A., Govil S., Sinha N., Reddivari S., Jagirdar A., Rao P., Warier P. Can Artificial intelligence reliably report chest X-Rays?: radiologist validation of an algorithm trained on 1.2 million X-Rays. *arXiv preprint arXiv:1807.07455* (2018).
34. Qin C., Yao D., Shi Y., Song Z. Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence: a survey. *Biomed. Eng. Online*, 2018, no. 17 (1), pp. 113.
35. Qin Z.Z., Sander M.S., Rai B. et al. Using artificial intelligence to read chest radiographs for tuberculosis detection: A multi-site evaluation of the diagnostic accuracy of three deep learning systems. *Sci. Rep.* 9, 2019, 15000.
36. Rahimzadeh M., Attar A. A modified deep convolutional neural network for detecting COVID-19 and pneumonia from chest X-ray images based on the concatenation of Xception and ResNet50V2. *Inform. Med. Unlocked.*, 2020, no. 19, pp. 100360.
37. Rahman M.T., Codlin A.J., Rahman M.M. et al. An evaluation of automated chest radiography reading software for tuberculosis screening among public- and private-sector patients. *Eur. Respir. J.*, 2017, no. 49 (5), pp. 1602159.
38. Rajpurkar P., Irvin J., Zhu K., Yang B., Mehta H., Duan T., Ding D., Bagul A., Langlotz C., Shpanskaya K. CheXnet: Radiologist-level pneumonia detection on chest x-rays with deep learning. *ArXiv Prepr ArXiv:171105225* (2017).

39. Raoof S., Feigin D., Sung A., Raoof S., Irugulpati L., Rosenow E. C. 3rd. Interpretation of plain chest roentgenogram // *Chest*. – 2012. – № 141 (2). – P. 545-558.
40. Sim Y., Chung M. J., Kotter E. et al. Deep convolutional neural network-based software improves radiologist detection of malignant lung nodules on chest radiographs // *Radiology*. – 2020. – № 294 (1). – P. 199-209.
41. Taylor A. G., Mielke C., Mongan J. Automated detection of moderate and large pneumothorax on frontal chest X-rays using deep convolutional neural networks: A retrospective study // *PLoS Med.* – 2018. – № 15 (11). – P. 1002697.
42. White C. S., Flukinger T., Jeudy J., Chen J. J. Use of a computer-aided detection system to detect missed lung cancer at chest radiography // *Radiology*. – 2009. – № 252 (1). – P. 273-281.
43. Xu T., Cheng I., Long R. et al. Novel coarse-to-fine dual scale technique for tuberculosis cavity detection in chest radiographs // *J. Image Video Proc.* – 2013. – 3.
44. Zaidi S. M. A., Habib S. S., Van Ginneken B. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of Computer-Aided Detection of tuberculosis on Chest radiography among private sector patients in Pakistan // *Sci. Rep.* – 2018. – № 8 (1). – P. 12339.
45. Zhou S., Zhang X., Zhang R. Identifying Cardiomegaly in ChestX-ray8 Using Transfer Learning // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2019. – № 264. – P. 482-486.
39. Raoof S., Feigin D., Sung A., Raoof S., Irugulpati L., Rosenow E. C. 3rd. Interpretation of plain chest roentgenogram. *Chest*, 2012, no. 141 (2), pp. 545-558.
40. Sim Y., Chung M. J., Kotter E. et al. Deep convolutional neural network-based software improves radiologist detection of malignant lung nodules on chest radiographs. *Radiology*, 2020, no. 294 (1), pp. 199-209.
41. Taylor A. G., Mielke C., Mongan J. Automated detection of moderate and large pneumothorax on frontal chest X-rays using deep convolutional neural networks: A retrospective study. *PLoS Med.*, 2018, no. 15 (11), pp. 1002697.
42. White C. S., Flukinger T., Jeudy J., Chen J. J. Use of a computer-aided detection system to detect missed lung cancer at chest radiography. *Radiology*, 2009, no. 252 (1), pp. 273-281.
43. Xu T., Cheng I., Long R. et al. Novel coarse-to-fine dual scale technique for tuberculosis cavity detection in chest radiographs. *J. Image Video Proc.*, 2013, 3.
44. Zaidi S. M. A., Habib S. S., Van Ginneken B. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of Computer-Aided Detection of tuberculosis on Chest radiography among private sector patients in Pakistan. *Sci. Rep.*, 2018, no. 8 (1), pp. 12339.
45. Zhou S., Zhang X., Zhang R. Identifying Cardiomegaly in ChestX-ray8 Using Transfer Learning. *Stud. Health Technol. Inform.*, 2019, no. 264, pp. 482-486.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24.

Морозов Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (495) 678-54-95.
E-mail: morozov@npcmr.ru

Кокина Дарья Юрьевна

младший научный сотрудник сектора медицинской информатики, радиомедики и радиогеномики.
E-mail: d.kokina@npcmr.ru

Павлов Николай Александрович

руководитель проекта «Конвейер разметки».
E-mail: n.pavlov@npcmr.ru

Кирпичев Юрий Сергеевич

младший научный сотрудник сектора медицинской информатики, радиомедики и радиогеномики.
E-mail: y.kirpichev@npcmr.ru

Гомболевский Виктор Александрович

кандидат медицинских наук,
руководитель отдела развития качества радиологии.
E-mail: gombolevskiy@npcmr.ru

Андрейченко Анна Евгеньевна

кандидат физико-математических наук, начальник сектора медицинской информатики, радиомедики и радиогеномики.
Тел.: 8 (495) 678-54-95.
E-mail: a.andreychenko@npcmr.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, 24, Petrovka St., Moscow, 127051.

Sergey P. Morozov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (495) 678-54-95.
Email: morozov@npcmr.ru

Darya Yu. Kokina

Junior Researcher of the Sector of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics.
Email: d.kokina@npcmr.ru

Nikolay A. Pavlov

Head of Marking Conveyor Project
Email: n.pavlov@npcmr.ru

Yury S. Kirpichev

Junior Researcher of the Sector of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics.
Email: y.kirpichev@npcmr.ru

Viktor A. Gombolevskiy

Candidate of Medical Sciences,
Head of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: gombolevskiy@npcmr.ru

Anna E. Andreychenko

Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Head of the Sector of Medical Informatics, Radiomics and Radiogenomics.
Phone: +7 (495) 678-54-95.
Email: a.andreychenko@npcmr.ru

«Эдвансд» - группа фармацевтических компаний, в состав которой входят: **«Эдвансд Трейдинг»** (Россия, г. Москва), **«Эдвансд Фармасьютикалс»** (Россия, Белгородская область), **«Эдвансд Пермь»** (Россия, Пермский край), **«Эдванс Фармасьютикалс Бизнес»** (Республика Узбекистан, г. Ташкент).

Основной идеологии **«Эдвансд»** является максимально полное обеспечение потребностей населения современными высокоэффективными и высококачественными лекарственными средствами.

«Эдвансд» активно участвовала в государственных Программах Фарма - 2020 и планирует участие в Фарма - 2030

«Эдвансд Трейдинг» - одна из ведущих дистрибьюторских компаний на российском фармацевтическом рынке. Компания постоянно участвует в открытых тендерах, проводимых федеральным и региональными министерствами здравоохранения, уполномоченными ведомствами и даже отдельными ЛПУ. Накопленный более чем за семнадцать лет работы опыт позволяет применять собственную разработанную компьютеризированную технологию комплектации заказа, его хранения, промежуточного складирования и транспортировки груза конечному потребителю с осуществлением полного контроля требуемых условий. Вся деятельность компании по хранению и дистрибуции лекарственных препаратов проводится в строгом соответствии с правилами GDP.

«Эдвансд Трейдинг»

123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2, 3 этаж

Тел.: +7 (495) 915-84-26; +7 (495) 193-71-11; Факс: +7 (495) 942-52-81

E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

«Эдванс Фармасьютикалс Бизнес» успешно работает на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан в сферах маркетинга и дистрибуции с 2013 года. Занимается поставками госпитальной продукции от ведущих мировых производителей, а также через аптечные сети поставляет современные препараты для лечения желудочно-кишечного тракта, заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, антибактериальные лекарственные средства.

«Эдванс Фармасьютикалс Бизнес»

Узбекистан, 100167, г. Ташкент, Яхасарайский район, ул. А. Каххара 150 А

Тел./факс: +998712548039; Факс: +7 (495) 942-52-81

E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

«Эдвансд Фармасьютикалс» активно развивающееся промышленное подразделение группы. Новый завод, построенный по современному проекту, с учетом последних международных рекомендаций и требований в области фармацевтического производства, оснащенный новейшим технологическим оборудованием и передовыми технологиями, получил не только лицензию на производство, хранение и реализацию лекарственных средств, но и сертификат GMP и ISO 1309001:2015. Кроме противотуберкулезных препаратов в настоящее время идет внедрение в производство противоопухолевых препаратов, антиретровирусных лекарственных средств и других. Компания также планомерно осуществляет полный цикл производства по выпускаемой ею номенклатуре лекарств.

«Эдвансд Фармасьютикалс»

308519, Россия, Белгородская обл., Белгородский р-н, пос. Северный, ул. Комсомольская, д. 21

Тел.: +7 (4722) 20-23-15; Факс: +7 (495) 942-52-81

E-mail: factory@atcl.ru; www.atcl.ru

«Эдвансд Пермь» входит в группу компаний «Эдвансд» с января 2019 г. как производственное подразделение по выпуску парентеральных инъекционных лекарственных препаратов.

Предприятие осуществляет выпуск изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы в стеклянных флаконах. В настоящее время фактически завершена целевая модернизация завода, его производственных помещений и технологического оборудования для значительного расширения номенклатуры выпускаемых растворов.

«Эдвансд Пермь»

Россия, 617700, Пермский край, Куединский район, пос. Куеда, ул. Комсомольская, д. 58

Тел.: +7 (34262) 3-12-26

E-mail: perm@atcl.ru; www.atcl.ru





Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19

С. В. КАНДРЫЧЫН

Минская областная клиническая больница, г. Минск, Белоруссия

РЕЗЮМЕ

С использованием 12 литературных источников проведено сравнение официальных данных о выявлении случаев туберкулеза и других инфекционных заболеваний в Англии и Уэльсе, Германии и Южной Корее в 2020 и 2019 г. Полученные результаты указывают, что в период пандемии COVID-19 наблюдается снижение числа выявленных случаев всех основных инфекционных заболеваний, причем при туберкулезе процент снижения меньше, чем для других инфекций.

Ключевые слова: выявляемость туберкулеза, инфекционные заболевания, COVID-19, Англия и Уэльс, Германия, Южная Корея

Для цитирования: Кандрычын С. В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 66-68. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68>

Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic

S. V. KANDRYCHYN

Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Based on 12 publications, official data on the detection of cases of tuberculosis and other infectious diseases in England and Wales, Germany and South Korea in 2020 and 2019 were compared. The results indicate that during the COVID-19 pandemic, there is a decrease in the number of detected cases of all major infectious diseases, and the percentage of reduction in tuberculosis detection is lower versus other infections.

Key words: tuberculosis detection rate, infectious diseases, COVID-19, England and Wales, Germany, South Korea

For citations: Kandrychyn S.V. Detection of tuberculosis and other infections during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 66-68. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68>

Для корреспонденции:

Кандрычын Сергей Вацлавович
E-mail: kandrycz@yandex.ru

Correspondence:

Sergey V. Kandrychyn
Email: kandrycz@yandex.ru

Пандемия COVID-19 сопровождается заметным снижением показателей заболеваемости туберкулезом. Вначале на это указали результаты эпидемиологических наблюдений, проведенных в китайской провинции Цзянсу в первой половине 2020 г., а вслед за ними и результаты наблюдений в ряде других стран (Индия, Япония, Уганда, Южная Африка) [4-6]. О схожей эпидемиологической динамике свидетельствуют и данные, полученные по Российской Федерации [1].

Изначально следует предположить, что проблемы с изучением эпидемиологии туберкулеза в период пандемии COVID-19 носят комплексный характер. При этом комплексное воздействие своеобразных медико-биологических факторов выступает в неразрывной связке со значимостью социальных и экономических механизмов, а также своеобразием психосоциальной и культурной сферы. Дополнительное своеобразие вносит географическая и климатическая составляющая. Складывается ситуация, когда уже известная многофакторность в формировании эпидемиологических характеристик туберкулеза еще усложняется за счет новой и во многом не предсказуемой инфекции.

Эта усложненная мультифакторность затрудняет или даже делает невозможными ответы на основные эпидемиологические вопросы. Например, в какой степени снижение заболеваемости туберкулезом

связано с введением карантинных мероприятий, а в какой обусловлено сокращением обычно проводимых мероприятий по выявлению туберкулеза или как на уровне популяции проявляют свою значимость механизмы конкуренции между различными инфекционными и патологическими агентами? Список подобных вопросов неизменно расширяется при подключении рассуждений об эффективности вакцинации и других превентивных мероприятий.

Цель исследования: анализ текущей эпидемиологической информации о выявлении туберкулеза в период пандемии COVID-19.

Особого внимания заслуживают общегодовые показатели заболеваемости туберкулезом. Как оказалось, национальные показатели за 2020 г. демонстрируют тенденцию к снижению (предварительные данные). Так, по сравнению с 2019 г. показатели заболеваемости туберкулезом уменьшились в США на 20% [3], в Казахстане – на 20% [12], в Брестской области Беларуси – на 22,7% [2].

По доступным для анализа данным проведено сравнение выявленных случаев туберкулеза и других инфекционных заболеваний в Англии и Уэльсе, Германии и Южной Корее. Использовались данные медицинской отчетности о числе заболевших отдельными инфекциями в этих странах за 2020 и 2019 г. Данные представлены в открытых публикациях национальных институтов контроля инфек-

ционных заболеваний [7-9]. Итоговые данные по публикациям представлены в таблице. В 2020 г. по сравнению с 2019 г. во всех странах зарегистрировано снижение числа случаев основных инфекционных заболеваний. При этом снижение числа за-

болевших выглядит менее значимо при туберкулезе (14-16%), чем при других инфекциях (менингит 46-72%, вирусный гепатит А 37-78%, тиф и паратифы 25-89% и особенно при детских инфекциях: корь, свинка, краснуха, скарлатина). Подобную от-

Таблица. Зарегистрированные случаи некоторых инфекционных заболеваний в Англии и Уэльсе, Германии и Южной Коре в 2019 и 2020 г. (разница в %)

Table. Reported cases of some infectious diseases in England and Wales, Germany and South Korea in 2019 and 2020 (difference in %)

Нозология	Число заболевших (абс)								
	Англия и Уэльс			Германия			Южная Корея		
	2019 г.	2020 г.	изменение (%)	2019 г.	2020 г.	изменение (%)	2019 г.	2020 г.	изменение (%)
Туберкулез	2 905	2 492	-14,2	4 819	4 047	-16,0	2 3821	1 9933	-16,3
Острый менингит	143	39	-72,7	257	138	-46,3	16	8	-50,0
Брюшной тиф и паратифы	58	6	-89,7	122	36	-70,5	151	112	-25,8
Корь	1 255	151	-88,0	515	75	-85,4	194	6	-96,9
Свинка	1 2956	1511	-88,3	593	338	-43,0	15 967	10 044	-37,1
Краснуха	126	27	-78,6	18	7	-61,1	8	2	-75,0
Скарлатина	9 241	858	-90,7	–	–	–	7 562	2 326	-69,2
Коклюш	2 755	111	-96,0	10 315	515	-95,0	496	125	-74,8
Вирусный гепатит А	–	–	–	873	550	-37,0	17 598	3 859	-78,1

рицательную динамику демонстрируют и другие инфекции, не указанные в таблице, прежде всего респираторные вирусные инфекции (грипп и респираторно-синцитиальная инфекция). Представленные результаты указывают, что в период пандемии COVID-19 снижение числа заболевших характерно для всех основных инфекционных заболеваний. Хотя общая тенденция к снижению регистрации основных инфекционных заболеваний во время пандемии указывает на масштабы процесса, его универсальность, но она никак не позволяет высказаться относительно механизмов формирования данной эпидемиологической закономерности. В то же время результаты сравнения общегодовых показателей заболеваемости туберкулезом в странах с высоким уровнем организации противоэпидемических мероприятий и налаженной служ-

бой медицинской помощи и контроля могут служить определенным ориентиром для оценки ситуации в менее развитых странах. Так, согласно предварительным данным Всемирной организации здравоохранения, собранным в 2020 г. более чем по 80 странам, число получивших лечение больных туберкулезом по сравнению с 2019 г. сократилось на 21% (наиболее существенно этот показатель сократился в Индонезии, Южной Африке, на Филиппинах и в Индии) [10, 11], что согласуется со снижением уровня заболеваемости туберкулезом за 2020 г. в диапазоне 14-16% [7-9]. Соответственно, выход за рамки этого диапазона может служить указанием на существование значимых недостатков в организации мероприятий медицинского и социального контроля за туберкулезом в условиях пандемии COVID-19.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.
Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Сидорова И. А., Михайлова Ю. В. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 6-11. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>.

2. BELTA. – 2021.03.24. <https://www.belta.by/regions/view/v-brestskoj-oblasti-zabolevaemost-tuberkulezom-v-2020-godu-snizilas-pochti-na-23-434171-2021/>.

3. Deutsch-Feldman M., Pratt R. H., Price S. F. et al. Tuberculosis – United States, 2020 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2021. – Vol. 70, № 10. – P. 409-414. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7012a1external icon>.

REFERENCES

1. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Sidorova I.A., Mikhaylova Yu.V. Federal Register of TB Cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 6-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>.

2. BELTA. 2021.03.24. <https://www.belta.by/regions/view/v-brestskoj-oblasti-zabolevaemost-tuberkulezom-v-2020-godu-snizilas-pochti-na-23-434171-2021/>.

3. Deutsch-Feldman M., Pratt R.H., Price S.F. et al. Tuberculosis – United States, 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2021, vol. 70, no. 10, pp. 409-414. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7012a1external icon>.

67

4. Dookie N., Padayatchi N., Naidoo K. Tuberculosis Elimination in the Era of COVID-19: A Moving Target // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – c1aa1400. doi: 10.1093/cid/ciaa1400.
5. Jain V. K., Iyengar K. P., Samy D. A., Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 14, № 5. – P.1439-1443. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.034.
6. Liu Q., Lu P., Shen Y, Li C., Wang J. et al. Collateral impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on tuberculosis control in Jiangsu Province, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Aug.28: c1aa1289. https://doi:10.1093/cid/ciaa1289.
7. NOIDs weekly report. Statutory notification of infectious diseases in England and Wales. 2020/53 week ending. 2021.03.01. https://docviewer.yandex.by/view/23556830/?*.
8. PHWR Korea disease control and prevention agency. – 2021. – Vol. 14, № 10. – P. 578. http://www.kdca.go.kr/PHWR_14_10.pdf.
9. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. – 2021. – № 1. – P. 26-29. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/01.
10. UN News. Health. – 2021.03.22. https://news.un.org/ru/story/2021/03/1399312.
11. UN News. Health. – 2021.03.23. https://news.un.org/ru/story/2021/03/1399502.
12. USAID. – 2021.03.29. https://www.usaid.gov/ru/kazakhstan/success-stories/feb-2021-combating-tb-and-covid-19.
4. Dookie N., Padayatchi N., Naidoo K. Tuberculosis Elimination in the Era of COVID-19: A Moving Target. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, c1aa1400. doi: 10.1093/cid/ciaa1400.
5. Jain V.K., Iyengar K.P., Samy D.A., Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020, vol. 14, no. 5, Pp. 1439-1443. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.034.
6. Liu Q., Lu P., Shen Y, Li C., Wang J. et al. Collateral impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on tuberculosis control in Jiangsu Province, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Aug.28: c1aa1289. https://doi:10.1093/cid/ciaa1289.
7. NOIDs weekly report. Statutory notification of infectious diseases in England and Wales. 2020/53 week ending. 2021.03.01. https://docviewer.yandex.by/view/23556830/?*.
8. *PHWR Korea Disease Control and Prevention Agency*, 2021, vol. 14, no. 10, pp. 578. http://www.kdca.go.kr/PHWR_14_10.pdf.
9. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. *Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health*, 2021, no. 1, pp. 26-29. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/01.
10. UN News. Health. 2021.03.22. https://news.un.org/ru/story/2021/03/1399312.
11. UN News. Health. 2021.03.23. https://news.un.org/ru/story/2021/03/1399502.
12. USAID. 2021.03.29. https://www.usaid.gov/ru/kazakhstan/success-stories/feb-2021-combating-tb-and-covid-19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кандрычын Сергей Вацлавович

Минская областная клиническая больница,
врач-кардиолог.

223041, Беларусь, Минскі раён, аг. Лесной.

Тел.: +375 17 265-20-53.

E-mail: kandrycz@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Sergey V. Kandrychyn

Minsk Regional Clinical Hospital,
Cardiologist.

Ag. Lesnoy, Minsk Rayen, Belarus, 223041.

Phone: +375 17 265-20-53.

Email: kandrycz@yandex.ru

Поступила 24.02.2021

Submitted as of 24.02.2021

**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 ДЕТАМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ^{6,7}
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

Соответствует методическим рекомендациям 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.: Фтизоэтам 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., Джур 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».
7. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией. Под редакцией И. А. Васильевой, В. В. Покровского, Е. Е. Воронина. – 2016 г.

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

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

ЛП-002281-221013

Реклама



 **Sirturo™**

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедыквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

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

 **Generium**

rns Фармстандарт