

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

8
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинест®**



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. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – №1. – С. 99-103. | 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинеста) 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

8

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

БРИНО 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, ФГБУ 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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 99

8

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 Phthysiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' 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, № 8, 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. Курючина

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: 6 сентября 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. 8, 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: september 6, 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 plagiary (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

ОБЗОР

Саркоидоз и COVID-19

Добин В. Л., Панин И. В. 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Определение чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам второго ряда с использованием XDR-теста в клинических исследованиях и в международных циклах профессионального тестирования

Домотенко Л. В., Морозова Т. П., Храмов М. В., Шепелин А. П. 13

Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области

Елисеев П. И., Детьен А., Дэйномб Р., Филлипс П., Сквайер С. Б., Марьяндышев А. О. ... 21

Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями

Несплери Э. В., Полунина О. С., Ахминеева А. Х., Полунина Е. А., Воронина П. Н. 27

Дифференцированные подходы к химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулеза с устойчивостью к изониазиду

Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю. 33

Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса печени и легких мышей с БЦЖ-гранулематозом в периоде хронического воспаления в зависимости от способа введения липосомальной формы декстразида

Ким Л. Б., Путятина А. Н., Русских Г. С., Шкурупий В. А. 40

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита

Данилова Т. И., Бармина Н. А., Борисова Е. С., Максимова Л. А., Корнеев Ю. В. 47

ОБЗОР

Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: распространенность, некоторые препараты и механизмы их воздействия. Часть 2

Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В., Смердин С. В., Реброва Е. В., Дё В. А. 54

REVIEW

- Sarcoidosis and COVID-19
Dobin V.L., Panin I.V. 7

ORIGINAL ARTICLES

- Testing susceptibility of *M. tuberculosis* to second line anti-tuberculosis drugs using the XDR test in clinical trials and international professional testing cycles
Domotenko L.V., Morozova T.P., Khramov M.V., Shepelin A.P. 13
- The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk Region
Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire S.B., Maryandyshev A.O. 21
- Analysis of Klotho protein level in patients with myocardial infarction and concurrent chronic obstructive pulmonary disease with different manifestations
Kespleri E.V., Polunina O.S., Akhmineeva A.Kh., Polunina E.A., Voronina P.N. 27
- Differentiated approaches to chemotherapy of respiratory tuberculosis in children exposed to isoniazid resistant tuberculosis
Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu. 33
- Specific parameters of extracellular matrix remodeling of liver and lungs of mice with BCG granulomatosis during chronic inflammation depending on the method of administration of liposomal oxidized dextran
Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S., Shkurupy V.A. 40

CLINICAL CASE

- Experience of using bedaquiline in a young child with drug resistant tuberculosis and concurrent primary immunodeficiency
Danilova T.I., Barmina N.A., Borisova E.S., Maksimova L.A., Korneev Yu.V. 47

REVIEW

- Lung injury induced by antitumor drugs: prevalence, certain drugs and their mechanisms of action. Part 2
Orlova N.V., Ostroumova O.D., Shikh E.V., Smerdin S.V., Rebrova E.V., Dyo V.A. 54

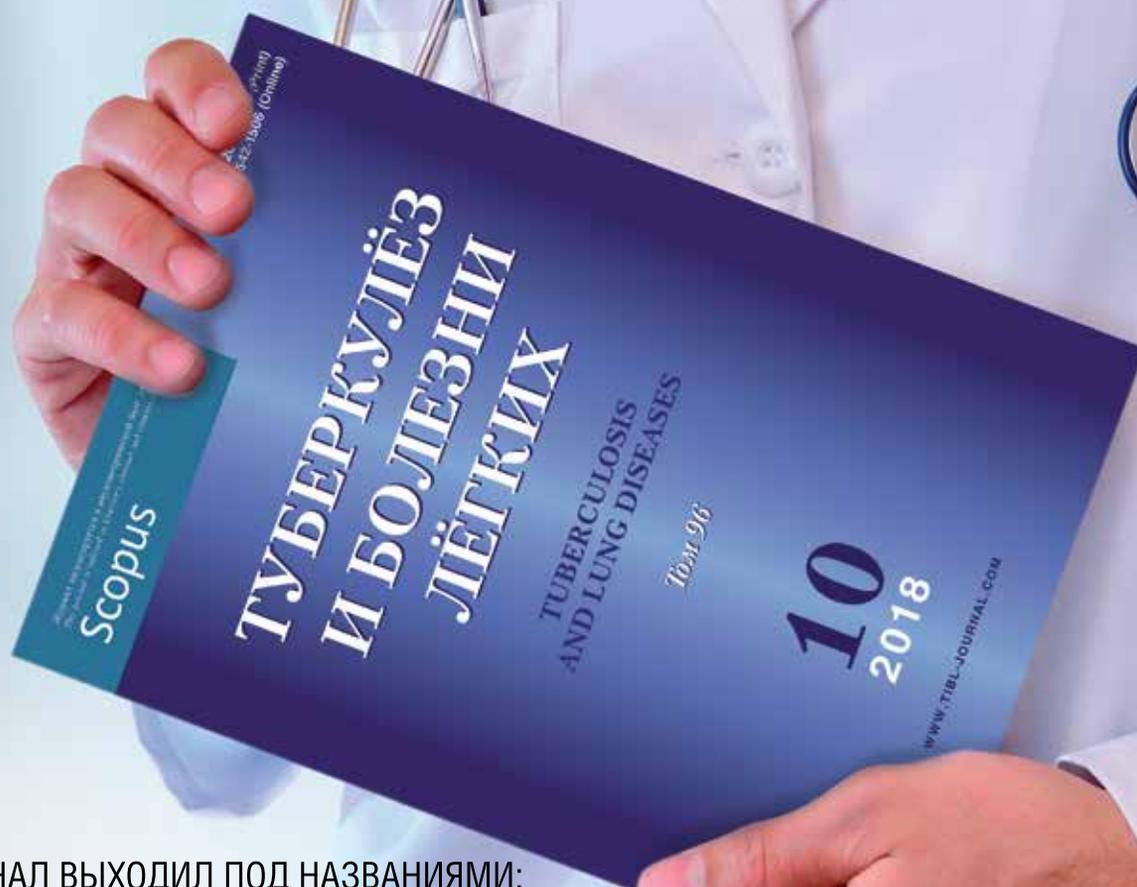
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

- «Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)
 - «Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)
- С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

- 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



Саркоидоз и COVID-19

В. Л. ДОБИН, И. В. ПАНИН

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», г. Рязань, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализирован 21 литературный источник, содержащий сведения по вопросам патогенеза, клинического течения, особенностей лечения (саркоидоза в эру COVID-19) и прогностическим аспектам саркоидоза на фоне пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, саркоидоз

Для цитирования: Добин В. Л., Панин И. В. Саркоидоз и COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 7-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-7-12>

Sarcoidosis and COVID-19

V. L. DOBIN, I. V. PANIN

Ryazan State Medical University Named after Academician I. P. Pavlov, Rязan, Russia

АБСТРАКТ

The review analyzes 21 publications on sarcoidosis pathogenesis, clinical course, treatment characteristics (sarcoidosis in the COVID-19 era), and prognostic aspects during the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, sarcoidosis

For citations: Dobin V.L., Panin I.V. Sarcoidosis and COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 7-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-7-12>

Для корреспонденции:
Добин Виталий Лазаревич
E-mail: viladob@gmail.com

Correspondence:
Vitaly L. Dobin
Email: viladob@gmail.com

Внезапная пандемия COVID-19 резко нарушила многолетнюю устоявшуюся медицинскую практику и экстренно поставила перед медицинской наукой и здравоохранением ряд самых разнообразных проблем, связанных с другими заболеваниями [1, 3, 11]. Так, в частности, перед клиницистами, работающими с больными саркоидозом, встало несколько важных вопросов. Как сам саркоидоз и иммуносупрессанты, которыми его лечат, влияют на экспрессию вируса SARS-CoV-2? Как снижение легочной функции, осложнения терапии саркоидоза, коморбидные болезни могут сказаться на течении и исходах сочетанного заболевания? Необходимы ли коррективы в лечении саркоидоза в период пандемии COVID-19 и какие?

Влияние саркоидоза на экспрессию SARS-CoV-2. Рецептором для спайк-протеина SARS-CoV-2 является цинкосодержащий мембранный фермент АПФ-2. Он присутствует в тканях легких, сердца, мозга, почек, пищевода, кишечника. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени за счет связывания с мембранным металлоферментом АПФ-2 [12]. Основным носителем его в легких являются альвеолоциты 2-го типа. Обычно в условиях нормы они продуцируют его, находясь в состоянии покоя, а при активации клеточного цикла (например, при пролиферации, приводящей к интерстициальному легочному фиброзу – ИЛФ) этот синтез подавляется. Другими словами, при легочном фиброзе количество легочных АПФ-2-рецепторов и их функциональная активность могут уменьшаться,

и порой весьма значительно [20]. Это может быть определенным препятствием на пути проникновения коронавируса в легкие. На основании этих данных выдвигается гипотеза, что легочный фиброз понижает вероятность экспрессии SARS-CoV-2 в легких и что больному с легочным фиброзом труднее заболеть COVID-19. Это можно будет доказать, если окажется, что заболеваемость пациентов с легочным фиброзом будет ниже, чем у лиц без него.

Сейчас активно проводятся модельные опыты на крысах по патогенезу и профилактике блеомин-индуцированного легочного фиброза интра-трахеальным введением антисенсов – «антисмысловых» олигонуклеотидов против матричной РНК ангиотензиногена, поскольку наличие АПФ легочного происхождения и локальный легочный АПФ являются обязательными условиями развития легочного фиброза [13]. Предполагается, что создание рекомбинантного растворимого АПФ-2 позволит и заставит SARS-CoV-2 связываться с ним вместо мембраносвязанного АПФ-2, и ожидается, что таким образом коронавирус не сможет или будет меньше поражать клетки, что уменьшит чрезмерные воспалительные реакции в легких и других органах и защитит их от повреждения [17].

Результаты многоцентровых исследований по течению коронавирусной инфекции у больных с интерстициальными болезнями легких (ИБЛ). Несмотря на пандемию COVID-19, проведено несколько крупных исследований, в том числе многоцентровых, по течению этой инфекции у больных

с ИБЛ, в которых были и когорты больных с саркоидозом.

Самое крупное из них, ретроспективное, было осуществлено в пяти госпиталях Mount Sinai Health System в США с марта по июль 2020 г. [16]. Оно касалось влияния нарушений легочной функции у больных саркоидозом на неблагоприятное течение и исход при заболевании COVID-19, анализировались два параметра: необходимость в интубации и искусственной вентиляции легких и внутригоспитальная летальность. Среди 7 737 больных с COVID-19 оказались 37 (0,5%) человек с саркоидозом. В этой небольшой когорте преобладали афроамериканцы, курильщики (в прошлом или настоящем), с наиболее частыми сопутствующими заболеваниями: ожирением и хронической обструктивной болезнью легких. У 35 из 37 был легочный процесс, у 13 из 37 – манифестирующий кожный саркоидоз. Все 37 пациентов не были клинически сложными, 18 из них во время COVID-19 не получали системную противовоспалительную терапию, 19 – принимали один или больше системных препаратов, 11 – принимали преднизолон (9/35 с легочным и 6/13 с активным кожным саркоидозом) в суточной дозе ≤ 15 мг. Также 11 принимали метотрексат в недельной дозе ≤ 15 мг (4/35 с легочным и 7/13 с кожным процессом). Еще 3 больных принимали соответственно: один – микофенолат, второй – азатиоприн, третий – инфликсимаб (5 мг/кг каждые 6 нед.). В разделе «обсуждение», рассматривая вопрос о том, может ли применение системной противовоспалительной терапии, которую больные получали в период инфекции, быть связано с неблагоприятным исходом, авторы сочли, что у них недостаточно данных для ответа на этот вопрос. В «обсуждении», разбирая собранные в литературе 4 случая кардиосаркоидоза, A. S. Morgenthau et al. высказывают предположение, что высокие дозы системных противовоспалительных лекарств, по-видимому, могли предрасполагать этих больных к заражению SARS-CoV-2.

Данные о параметрах дыхательной функции у больных саркоидозом определялись в сроки от 6 мес. до 3 лет до заболевания COVID-19. Исследовались спирографически в пределах 6 мес. до инфекции 24 больных. Исследовали диффузионную способность легких в пределах 3 лет до заражения SARS-CoV-2 у 29 больных. В конечном итоге исследование завершилось выводом, что вероятность неблагоприятного исхода значительно выше у больных с умеренными и серьезными нарушениями дыхательной функции ($p = 0,002$), в то время как диагноз самого саркоидоза не связан с риском неблагоприятного исхода, также как не доказано предположение, что гипериммунный статус при саркоидозе, по-видимому, может защищать от заражения SARS-CoV-2.

В Европе проведено многоцентровое проспективное исследование по исходам госпитализации

больных с ИБЛ [5]. Всего в исследование включено 349 больных из 37 европейских больниц. У 188 были ИБЛ и COVID-19, у 161 – только COVID-19. Среди больных с ИБЛ 42% (68 пациентов) составляли больные с ИЛФ, пациентов с саркоидозом было 4,8% (9 пациентов). Исследование показало, что риск смерти после COVID-19 был выше у пациентов с ИБЛ, чем без нее. Этот риск был наибольшим у больных с ИЛФ. Из больных с ИБЛ (за вычетом ИЛФ) пациенты с хроническим гиперсенситивным пневмонитом или ревматоидной ИБЛ имели наивысший риск смерти – 50 и 40% соответственно, в то время как больные с саркоидозом и ИБЛ, связанными с болезнями соединительной ткани (за исключением ревматоидного артрита), имели наименьший риск смерти (33 и 23% соответственно). Факторы повышенного риска смерти включали мужской пол, ФЖЕЛ $< 80\%$ и ожирение. Смертность за время проведения исследования у больных ИБЛ была 17%, ИБЛ плюс COVID-19 – 49%. По итогам исследования был сделан вывод, что в медучреждениях следует соблюдать строжайшие меры предосторожности, чтобы избежать заражения больных с ИБЛ коронавирусом.

В Ухани было проведено ретроспективное исследование клинических особенностей COVID-19 у больных с ИБЛ [10]. Сравнивались две группы пациентов: COVID-19 – 130 человек и COVID-19 на фоне ИБЛ – 28 человек. Среди последних было 5 женщин и 23 мужчины с медианой возраста 68 лет. Нозология ИБЛ была следующей: у 9 был ИЛФ; у 10 – коллагеноз с вовлечением легких и фиброзом; у 3 – АНЦА-ассоциированные васкулиты с легочным фиброзом; у 2 – хронический гиперсенситивный пневмонит; у 2 – саркоидоз; у 1 – пневмокониоз; у 1 – радиационный пневмонит. Группа COVID-19 на фоне ИБЛ анализировалась авторами целиком. Анализы крови и функциональные данные по деятельности сердца, печени и почек в обеих группах ничем не отличались. У больных COVID-19 на фоне ИБЛ чаще имелись кашель, мокрота, усталость, одышка и диарея, был значительно выше уровень нейтрофилов, моноцитов, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10, D-димера, чем у больных только COVID-19. Из 28 больных с COVID-19 на фоне ИБЛ у 9 течение его было обычное, а у 19 очень тяжелое или критическое. Прогноз у больных с сочетанным заболеванием был значительно хуже, летальные исходы составляли 32,29%.

Поскольку исходы COVID-19 у больных с ревматическими болезнями остаются мало изученными и недостаточно понятными, международный коллектив врачей-ревматологов из 26 клиник проанализировал данные по COVID-19 из регистра Глобального ревматологического альянса за период с 24 марта по 20 апреля 2020 г. [8]. Базу данных составили европейские больные (сводные сведения о которых предоставлены Манчестерским университетом) и американские (опекаемые Калифор-

нийским университетом из Сан-Франциско). Цель этого международного коллаборационного исследования заключалась в определении демографических и клинических факторов, ассоциированных с ковид-госпитализацией больных с ревматическими болезнями. Всего проанализированы данные из историй болезни 600 больных из 40 стран. Саркоидоз был у 10 (1,66%) больных. Оценивали значение возраста, пола, курения, диагнозов ревматических болезней, коморбидности, используемых у больных антиревматических лекарственных средств до заболевания COVID-19. Из 600 больных госпитализировано 277 (46%) и 55 (9%) из них умерли. Хотя статистика Gianfranco [8] и включала больных саркоидозом, авторы не представили подробно информацию, касающуюся их индивидуальной терапии саркоидоза и COVID-19 и исходов у них COVID-19. Основные выводы свелись к тому, что дозы преднизолона больше 10 мг в сутки ассоциировались с более частой госпитализацией, а применение ингибиторов TNF снижало ее. Нестероидные противовоспалительные средства, конвенциональные болезнь-модифицирующие лекарственные средства отдельно или в комбинации с биологическими ингибиторами киназы, антималярийные препараты на частоту госпитализации не влияли. Данные этого исследования вызвали дискуссию. Так, ирландские ревматологи [6] отметили, что в их стране индекс госпитализации ревматических больных с COVID-19 не отличался от общепопуляционного. И в Нью-Йорке, и на северо-востоке Италии распространенность COVID-19 также соответствовала общепопуляционной [4].

Турецкие ревматологи [11] заострили внимание на том, что поражение легких при COVID-19 требует дифференциации с ANCA-ассоциированным васкулитом с поражением легких, почек и кожи. Для их разграничения полезны RT-PCR на SARS-CoV-2 и ANCA-тесты.

В результатах этих многоцентровых исследований обращает на себя внимание то обстоятельство, что, несмотря на то что в большинстве стран подавляющую долю больных с ИБЛ составляют пациенты с саркоидозом, их в этих статистиках госпитальных больных не так много, как казалось бы, должно было быть. Можно предполагать, что они или болеют реже, или COVID-19 у них протекает не так тяжело, как у других больных с ИБЛ, и они не нуждаются в госпитализации.

Отдельные клинические наблюдения COVID-19 у больных саркоидозом. М. Manansala et al. [15] описали 5 случаев развития COVID-19 у больных саркоидозом афроамериканцев. У 2 из них был легочный саркоидоз, у 1 – глазной и сердечный, у 1 – неврологический, у 1 – тестикулярный. Самым частым симптомом у них был кашель. У 1 были гастроинтестинальный дискомфорт и диарея. Несмотря на коморбидность и хроническую иммуносупрессию, полностью выздоровели от вирусной

инфекции 4 пациента. Не получали какой-либо дополнительной терапии при COVID-19 2 из 5 больных, 3 – получали гидроксихлорохин и азитромицин. Иммуносупрессивный режим не изменяли. У них не было рецидивов саркоидоза со времени COVID-19. Один пациент умер после развития тромбоэмболии во время госпитализации. Авторы сделали осторожный вывод, что афроамериканцы с хроническим саркоидозом, леченные болезнь-модифицирующими антиревматическими лекарствами или анти-TNF терапией, не являются пациентами повышенного риска респираторных или жизнеугрожающих осложнений от тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного SARS-CoV-2, в сравнении с общей популяцией.

Немецкие клиницисты [9] описали наблюдение рецидива COVID-19 у больного саркоидозом, индуцированное, по их мнению, глюкокортикостероидами. У 50-летнего мужчины в январе 2019 г. был диагностирован синдром Леффрена, проявившийся кашлем, отеком лодыжек и медиастинальной лимфоаденопатией. В сыворотке крови были повышены уровни АПФ и растворимого ИЛ-2-рецептора. Пациент лечился глюкокортикостероидами до октября 2019 г., когда регрессировали все клинические симптомы и нормализовались лабораторные показатели. 12 марта 2020 г. он был в контакте с пациентом, у которого был положительный тест на РНК SARS-CoV-2. Через неделю поднялась температура (38°C), появились сухой кашель и голеностопная артралгия (ночью и при движении), которые продолжались 4 дня. Проведенный через 14 дней после контакта тест на РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных и ротовом мазках оказался отрицательным. Из-за персистирующей артралгии больной 28 марта (спустя 16 дней после контакта) вопреки медицинским рекомендациям возобновил лечение преднизолоном в дозе 20-30 мг ежедневно. Второго апреля (через 5 дней после возобновления приема преднизолона) у больного возникли артралгия лодыжек и легкий отек правой лодыжки. Лабораторные тесты выявили лейкоцитоз (10 800 /мл) и нейтрофилез крови (21,9 при N = 21,4), но уровень С-реактивного белка и ИЛ-2-рецептор были в пределах нормы. КТ ОГК показала двухстороннее изменение в виде «матового стекла», преимущественно в нижней доле правого легкого. Изменения были нетипичны для саркоидоза, поскольку медиастинальные лимфоузлы были обычных размеров, демонстрируя регрессию в сравнении с предыдущей КТ от января 2019 г. К тому же тест на РНК SARS-CoV-2 был слабopоложительным в назофарингеальном мазке, но четко положительным из ротовой полости. Авторы утверждают, что новое заражение коронавирусом маловероятно из-за строгой изоляции больного. Интересно отметить, что COVID-19 у этого больного ассоциировался с рецидивом симптомов голеностопной артралгии. Авторы заключили, что временная последовательность дает возможность

предположить, что самовольное использование глюкокортикостероидного лечения привело к рецидиву COVID-19.

Трудности клинической и морфологической диагностики COVID-19 и обострения ИБЛ. Понимание патофизиологических особенностей дыхательной недостаточности при COVID-19 является необходимым условием для развития терапевтических стратегий при нем [2]. D. Gaggianis et al. [7] обследовали 22 больных с ПЦР-подтвержденным SARS-CoV-2 и 10 больных с невирусным поражением легких, чтобы определить особенности аутоиммунитета при дыхательной недостаточности, обусловленной коронавирусом. Полное обследование включало скрининг на аутоантитела (АВ; ANA/ENA), КТВР компьютерную томографию высокого разрешения, морфологические и ультраструктурные анализы биоптатов и аутопсийного материала легких. У 13 из 22 больных развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и 5 – умерли от него. Повышение титра ANA-антител и положительный ENA-иммуноблот выявлен у 11 (из 13) больных с ОРДС и у 1 (из 9) таких же больных без ОРДС. Выявление ААВ было связано с необходимостью интенсивной терапии и наличием тяжелых осложнений. Радиологические и гистопатологические паттерны были очень разнородными и включали изменения, сходные с обострением ИБЛ при коллагенозах. Кроме того, аутоиммунные процессы определяют критическое течение и долгосрочные последствия COVID-19, а появление аутоантител может предсказать неблагоприятное клиническое течение COVID-19. Эти антитела являются показанием для назначения дексаметазона и антифибротиков для профилактики отдаленной дыхательной недостаточности. В заключении авторы еще раз подчеркивают параллелизм клинических, серологических и визуализационных особенностей между тяжелым COVID-19 и острым обострением ИБЛ при коллагенозах. Кожные изменения при COVID-19 обусловлены циркуляцией ANCA-антител и могут рассматриваться в качестве клинического маркера аутоиммунных нарушений.

V. D. Southern et al. [18] также отмечают, что морфологический паттерн умерших от COVID-19 похож на ОРДС при остром обострении ИБЛ. Кроме того, COVID-19 может быть триггером обострения ИБЛ и ее неблагоприятного исхода.

A. W. Wong et al. [21] указывают, что COVID-19 сильно затрудняет возможности оценки состояния больных с вновь идентифицируемой ИБЛ.

Подходы к лечению саркоидоза в период пандемии COVID-19. Американский комитет экспертов по саркоидозу разработал временные рекомендации по ведению и лечению больных саркоидозом в период пандемии коронавируса, основанные на мета-анализах лечения больных с ИБЛ [19]. В них больные саркоидозом для лечения делятся на 2 группы:

первая, когда больной, находящийся в стабильном клиническом положении, поддерживается постоянным лечебным режимом, и вторая, когда пациент страдает активным, опасным для органов или жизни состоянием. Если больной из первой группы получает только КС-терапию, эксперты в большинстве случаев рекомендуют попытку медленно понизить их дозу. У больных со стабильным саркоидозом, принимающих метотрексат, микофенолат, азатиоприн, должна обсуждаться возможность деэскалации терапии. Это рекомендуется делать снижением доз или удлинением интервалов между ними. Инфликсимаб можно давать реже (например, через 6-8 нед., а не ежемесячно) или ниже дозы, рассчитываемой по массе тела. Когда модификанты используются для профилактики образования антител у больных, получающих ингибиторы TNF, низкая доза (метотрексат 10 мг в неделю) считается эффективной. Если иммуносупрессия уменьшается, врачи должны инструктировать больных о необходимости повышенного внимания к своему самочувствию и немедленной их связи с врачами в случае изменения.

У больных второй группы значительное снижение дозы может быть противопоказанным, потому что очень высок риск неблагоприятных исходов. К таким больным относятся пациенты с прогрессирующим легочным, сердечным, неврологическим и глазным саркоидозом.

Больные лишь на КС-терапии должны вестись на возможной минимальной дозе для достижения контроля болезни. Если необходимы очень высокие (больше 40-60 мг/сут), дополнение модифицирующими лекарствами может оказаться полезным и даст возможность сократить потребность в КС. Больные, состояние которых было стабилизировано модификантами, должны сохранять текущие дозировки. У больных, получающих инфликсимаб и адалимумаб, лечение должно быть продолжено, потому что последствиями отмены может быть обострение болезни.

Актуальные итоговые сведения о проблеме COVID-19 у больных саркоидозом. Аналитических данных, касающихся проблем COVID-19 у больных с предшествующим саркоидозом, пока недостаточно, но определенные выводы с предосторожностью сделать можно. Диагноз саркоидоза сам по себе не связан с риском неблагоприятного исхода. Среди больных с ИБЛ страдающие саркоидозом и коллагенозами с легочными поражениями (за исключением ревматоидного артрита) имели наименьший риск смерти от COVID-19. Факторы этого риска включают мужской пол, ожирение и серьезные нарушения дыхательной функции (рестриктивные, обструктивные, диффузионные). Дозы преднизолона больше 10 мг/день до заболевания COVID-19 чаще приводили к госпитализации. Больные, леченные ингибиторами TNF и болезнь-модифицирующими лекарственными

средствами, не являются пациентами повышенного риска респираторных или жизнеугрожающих осложнений от ОРДС по сравнению с общей популяцией. Дозы иммуносупрессоров при саркоидозе

в период пандемии по возможности рекомендуется понижать, но не у больных с прогрессирующим легочным, сердечным, неврологическим и глазным саркоидозом.

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. Гудима Г. О., Хаитов Р. М., Кудлай Д. А., Хаитов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. - 2021. - Т. 42, № 3. - С. 198-210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. 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.
3. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Кудлай Д. А., Довгалюк И. Ф. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы // Трансляционная медицина. - 2020. - Т. 7. № 3. - С. 30-37.
4. Cacciapaglia F, Manfredi A, Erre G. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 / global rheumatology alliance physician-reported registry // *Ann. Rheum. Dis.* - 2020. - Vol. 79, № 7. - P. 859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
5. Drake T. M., Docherty A. B., Harrison E. M. et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 202, № 12. - P. 1656-1665. doi: 10.1164/rccm.202007-2794OC. PMID: 33007173; PMCID: PMC7737581.
6. Flood R. M., Conway R., Kirby C., Gheta D., Kane D. J., Mullan R. H. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance physician-reported registry // *Ann. Rheum Dis.* - 2020. - Aug 19. <http://annrheumdis-2020-218733>. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218733. Epub ahead of print. PMID: 32816697.
7. Gagiannis Daniel, Steinestel Julie, Hackenbroch Carsten, Schreiner Benno, Michael Hannemann et al. Clinical, Serological, and Histopathological Similarities Between Severe COVID-19 and Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD) // *Front. Immunol. Actions.* - 2020. - Vol. 11. - P. 587517. doi: 10.3389/fimmu.2020.587517.
8. Gianfrancesco M., Hyrich K. L., Al-Adely S., Carmona L. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance physician-reported registry // *Ann Rheum Dis.* - 2020. - Vol. 79, № 7. - P. 859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.
9. Györfi A. H., Kopp M., May M., Vetter M., Uder M., Kremer A. E. et al. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis // *Ann. Rheum. Dis.* - 2020. Doi:10.1136/annrheumdis-2020-218258 PubMed.
10. Huang H., Zhang M., Chen C., Zhang H., Wei Y., Tian J. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with preexisting ILD: A retrospective study in a single center in Wuhan, China // *J. Med. Virol.* - 2020. - Vol. 92, № 11. - P. 2742-2750. doi: 10.1002/jmv.26174. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32533777; PMCID: PMC7322991.
11. Karahan S., Cetinkaya A., Aydin K., Aslan Sirakaya H. Comment on: 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance physician // *Ann. Rheum. Dis.* - 2020. - Jul 21. <http://annrheumdis-2020-218497>. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218497. Epub ahead of print. PMID: 32719043.
12. Li F, Li W, Farzan M., Harrison S. C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // *Science.* - 2005. - Vol. 309. - P. 1864-1868.
13. Li X., Zhuang J., Rayford H., Zhang H., Shu R., Uhal B. D. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by intratracheal administration of antisense oligonucleotides against angiotensinogen mRNA // *Curr. Pharm. Des.* - 2007. - Vol. 13, № 12. - P. 1257-1268. doi: 10.2174/138161207780618867. PMID: 17504234.

1. Gudima G.O., Khaïtov R.M., Kudlay D.A., Khaïtov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198-210. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. 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.
3. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. Treatment options for COVID-19 patients: analysis of literature data. *Translyatsionnaya Meditsina*, 2020, vol. 7, no. 3, pp. 30-37. (In Russ.)
4. Cacciapaglia F, Manfredi A, Erre G. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 / global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 7, pp. 859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
5. Drake T.M., Docherty A.B., Harrison E. M. et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 12, pp. 1656-1665. doi: 10.1164/rccm.202007-2794OC. PMID: 33007173; PMCID: PMC7737581.
6. Flood R.M., Conway R., Kirby C., Gheta D., Kane D.J., Mullan R.H. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum Dis.*, 2020, Aug 19. <http://annrheumdis-2020-218733>. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218733. Epub ahead of print. PMID: 32816697.
7. Gagiannis Daniel, Steinestel Julie, Hackenbroch Carsten, Schreiner Benno, Michael Hannemann et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front. Immunol. Actions*, 2020, vol. 11, pp. 587517. doi: 10.3389/fimmu.2020.587517.
8. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., Carmona L. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 7, pp. 859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.
9. Györfi A.H., Kopp M., May M., Vetter M., Uder M., Kremer A.E. et al. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, doi:10.1136/annrheumdis-2020-218258 PubMed.
10. Huang H., Zhang M., Chen C., Zhang H., Wei Y., Tian J. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with preexisting ILD: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 11, pp. 2742-2750. doi: 10.1002/jmv.26174. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32533777; PMCID: PMC7322991.
11. Karahan S., Cetinkaya A., Aydin K., Aslan Sirakaya H. Comment on: 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance physician. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, Jul 21. <http://annrheumdis-2020-218497>. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218497. Epub ahead of print. PMID: 32719043.
12. Li F, Li W, Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*, 2005, vol. 309, pp. 1864-1868.
13. Li X., Zhuang J., Rayford H., Zhang H., Shu R., Uhal B. D. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by intratracheal administration of antisense oligonucleotides against angiotensinogen mRNA. *Curr. Pharm. Des.*, 2007, vol. 13, no. 12, pp. 1257-1268. doi: 10.2174/138161207780618867. PMID: 17504234.

14. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19 // *Vaccines*. - 2021. - Vol. 9, № 211. doi.org/10.3390/vaccines9030211.
15. Manansala M., Ascoli C., Albuquerque A. G., Perkins D., Mirsaedi M., Finn P., Sweiss N. J. Case Series: COVID-19 in african american patients with sarcoidosis // *Front Med (Lausanne)*. - 2020. - № 7. - P. 588527. doi: 10.3389/fmed.2020.588527. PMID: 33251236; PMCID: PMC7672207.
16. Morgenthau A. S., Levin M. A., Freeman R., Reich D. L., Klang E. Moderate or severe impairment in pulmonary function is associated with mortality in sarcoidosis patients infected with SARS-CoV-2 // *Lung*. - 2020. - Vol. 198, № 5. - P. 771-775. doi:10.1007/s00408-020-00392-9.
17. Recombinant human angiotensin – converting 2 (cha ACE2) as a treatment for patients with COVID-19 (APNO1-COVID-19) // *Clinical. Trials*. http: qov Identifier NCT04335136.
18. Southern B.D. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19 // *Clev. Clin. J. Med.* - 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc026.
19. Sweiss N. J., Korsten P., Syed H. J. et al. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the COVID-19 pandemic // *Chest*. - 2020. - 29 April. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033. Epub ahead of print.
20. Uhal B. D., Dang M., Dang V., Llatos R., Cano E., Abdul-Hafez A. et al. Cell cycle dependence of ACE-2 explains downregulation in idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 42. - P. 198-210. DOI:10.1183/09031936.00015612.
21. Wong A. W., Fidler L., Marcoux V., Johansson K. A., Assayag D., Fisher J. H. et al. Practical considerations for the diagnosis and treatment of fibrotic interstitial lung disease during the coronavirus disease 2019 pandemic // *Chest*. - 2020. - Vol. 158. - P. 1069-1078.
14. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines*, 2021, vol. 9, no. 211. doi.org/10.3390/vaccines9030211.
15. Manansala M., Ascoli C., Albuquerque A.G., Perkins D., Mirsaedi M., Finn P., Sweiss N.J. Case Series: COVID-19 in african american patients with sarcoidosis. *Front Med (Lausanne)*, 2020, no. 7, pp. 588527. doi: 10.3389/fmed.2020.588527. PMID: 33251236; PMCID: PMC7672207.
16. Morgenthau A.S., Levin M.A., Freeman R., Reich D.L., Klang E. Moderate or severe impairment in pulmonary function is associated with mortality in sarcoidosis patients infected with SARS CoV 2. *Lung*, 2020, vol. 198, no. 5, pp. 771-775. doi:10.1007/s00408-020-00392-9.
17. Recombinant human angiotensin – converting 2 (cha ACE2) as a treatment for patients with COVID-19 (APNO1-COVID-19). *Clinical. Trials*. http: qov Identifier NCT04335136.
18. Southern B.D. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19. *Clev. Clin. J. Med.*, 2020, doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc026.
19. Sweiss N.J., Korsten P., Syed H.J. et al. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the COVID-19 pandemic. *Chest*, 2020, 29 April. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.033. Epub ahead of print.
20. Uhal B.D., Dang M., Dang V., Llatos R., Cano E., Abdul-Hafez A. et al. Cell cycle dependence of ACE-2 explains downregulation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, pp. 198-210. DOI:10.1183/09031936.00015612.
21. Wong A.W., Fidler L., Marcoux V., Johansson K.A., Assayag D., Fisher J.H. et al. Practical considerations for the diagnosis and treatment of fibrotic interstitial lung disease during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest*, 2020, vol. 158, pp. 1069-1078.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»,
390046, г. Рязань, Голенищенское шоссе, д. 15.

Добин Виталий Лазаревич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиатрии с курсом лучевой диагностики.
Тел.: 8 (4912) 92-01-51.
E-mail: viladob@gmail.com

Панин Илья Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии
с курсом лучевой диагностики.
E-mail: iliavpanin@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ryazan State Medical University Named
after Academician I.P. Pavlov,
15, Golenchenskoye Rd, Ryzan, 390046.

Vitaly L. Dobin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology
Department with Training in X-ray Diagnostics.
Phone: +7 (4912) 92-01-51.
Email: viladob@gmail.com

Ilya V. Panin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology Department with Training in X-ray Diagnostics.
Email: iliavpanin@gmail.com

Поступил 15.01.2021

Submitted as of 15.01.2021



Определение чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам второго ряда с использованием XDR-теста в клинических исследованиях и в международных циклах профессионального тестирования

Л. В. ДОМОТЕНКО, Т. П. МОРОЗОВА, М. В. ХРАМОВ, А. П. ШЕПЕЛИН

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Московская область, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка коммерческого XDR-теста при определении чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 2-го ряда в клинических исследованиях и в рамках ежегодных циклов профессионального тестирования, координированных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Материалы и методы. Свежевыделенные на яичных средах культуры *M. tuberculosis* ($n = 90$) из клинических образцов от больных туберкулезом тестировали в равнозначных условиях в системе Bactec MGIT 960 и с помощью XDR-теста. Хорошо охарактеризованные штаммы *M. tuberculosis* ($n = 216$), полученные из супранациональных лабораторий ВОЗ, перед исследованием рекультивировали на среде Миддлбрука 7H10. Лекарственную чувствительность культур с использованием XDR-теста оценивали нитратредуктазным методом.

Результаты исследования. Показано высокое совпадение (96,7-100%) результатов при определении чувствительности 90 изолятов *M. tuberculosis* к канамицину, амикацину, капреомицину и офлоксацину с помощью XDR-теста и системы Bactec MGIT 960 при сравнимых сроках тестирования. Использование XDR-теста для определения лекарственной чувствительности 216 штаммов *M. tuberculosis* в ходе одиннадцати ежегодных циклов профессионального тестирования, координированных супранациональными лабораториями ВОЗ, привело к получению результатов, совпадающих с консенсусными для канамицина, капреомицина, офлоксацина и амикацина в 98,6; 99,4; 99,4; 99,0% случаев соответственно. Для моксифлоксацина и левофлоксацина, дополнительно введенных в состав XDR-теста, получены полностью совпадающие результаты.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, лекарственная чувствительность, противотуберкулезные препараты второго ряда, нитратредуктазный метод, XDR-тест

Для цитирования: Домотенко Л. В., Морозова Т. П., Храмов М. В., Шепелин А. П. Определение чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам второго ряда с использованием XDR-теста в клинических исследованиях и в международных циклах профессионального тестирования // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 13-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-13-20>

Testing Susceptibility of *M. tuberculosis* to Second Line Anti-Tuberculosis Drugs Using the XDR Test in Clinical Trials and International Professional Testing Cycles

L. V. DOMOTENKO, T. P. MOROZOVA, M. V. KHRAMOV, A. P. SHEPELIN

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Rospotrebnadzor, Moscow Region, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the commercial XDR test for susceptibility testing of *M. tuberculosis* to second line anti-tuberculosis drugs in clinical trials and as part of annual professional testing cycles coordinated by the World Health Organization (WHO).

Subjects and Methods. Cultures of *M. tuberculosis* ($n = 90$) freshly isolated on egg media from clinical samples collected in tuberculosis patients were tested using the Bactec MGIT 960 system and the XDR test under identical conditions. Well-studied strains of *M. tuberculosis* ($n = 216$) obtained from the WHO supranational laboratories were repeatedly cultured on Middlebrook 7H10 medium before the study. The drug susceptibility of the cultures was assessed using the XDR test by the nitrate reductase method.

Results. A high concurrence (96.7-100%) of the results was shown when testing susceptibility of 90 *M. tuberculosis* isolates to kanamycin, amikacin, capreomycin and ofloxacin using the XDR test and the Bactec MGIT 960 system with comparable test periods. The use of the XDR test for drug susceptibility testing of 216 *M. tuberculosis* strains in eleven annual professional testing cycles coordinated by the WHO supranational laboratories provided the results consistent with the consensus one for kanamycin, capreomycin, ofloxacin and amikacin in 98.6, 99.4, 99.4, and 99.0% of cases, respectively. For moxifloxacin and levofloxacin additionally incorporated to the XDR test, completely identical results were obtained.

Key words: *M. tuberculosis*, drug susceptibility, second line anti-tuberculosis drugs, nitrate reductase method, the XDR test

For citations: Domotenko L.V., Morozova T.P., Khramov M.V., Shepelin A.P. Testing susceptibility of *M. tuberculosis* to second line anti-tuberculosis drugs using the XDR test in clinical trials and international professional testing cycles. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 13-20. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-13-20>

Для корреспонденции:

Домотенко Любовь Викторовна
E-mail: domotenko@list.ru

Correspondence:

Lyubov V. Domotenko
Email: domotenko@list.ru

Заболееваемость и смертность от туберкулеза (ТБ) по-прежнему остаются высокими во всем мире и в России, несмотря на тенденцию к снижению [4, 7]. Серьезную проблему представляет туберку-

лез с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ, или XDR-ТБ). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в среднем ШЛУ-ТБ составляет 6%

среди МЛУ-ТБ [7]. Основными факторами высокой распространенности лекарственно-устойчивого ТБ являются недостаточный уровень лабораторной диагностики и эмпирическое лечение пациентов, инфицированных устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, без тестирования чувствительности к лекарственным препаратам [5, 13]. Поэтому использование быстрых и надежных диагностических инструментов с простым экспериментальным протоколом может способствовать снижению распространенности лекарственно-устойчивого ТБ.

Классические методы определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* довольно длительны и требуют 3-4 нед. для получения результатов. Автоматизированная система Bactec 960 MGIT, молекулярно-генетические тесты (биочипы, Xpert MTB / RIF, LPA и др.), тесты на основе применения микобактериофагов существенно ускоряют определение лекарственной устойчивости, но требуют дорогостоящего оборудования, или ограничены небольшим количеством тестируемых детерминант устойчивости и геномных областей, или находятся на стадии научных разработок [1, 3, 8, 10, 12]. Затраты и проблемы интерпретации данных полного геномного секвенирования (WGS) в настоящее время не позволяют широко его использовать в клинической практике [6].

В качестве экономически эффективного и быстрого метода определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* ВОЗ одобрен нитратредуктазный метод (НРМ) [16]. Принцип НРМ используется в работе с ТБ-тест-набором для ускоренной идентификации и определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда, что позволяет сократить время получения результатов почти в 3 раза по сравнению с методом абсолютных концентраций [2].

Во ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ГНЦ ПМБ) Роспотребнадзора разработана технология промышленного изготовления XDR-теста для ускоренного определения чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к изониазиду, рифампицину, амикацину, канамицину, капреомицину и офлоксацину. Определение чувствительности *M. tuberculosis*, как и в случае с ТБ-тест-набором, основано на регистрации нитратредуктазной активности *M. tuberculosis*. Растущие культуры МБТ восстанавливают нитрат натрия в нитрит натрия, который регистрируется по цветной реакции с раствором реактива Грисса. XDR-тест зарегистрирован в Росздравнадзоре в качестве медицинского изделия и разрешен к применению в РФ (регистрационное удостоверение № РЗН 2013/ 902).

Цель исследования: оценить XDR-тест при определении чувствительности к противотуберкулезным препаратам 2-го ряда клинических штаммов возбудителя ТБ и панелей контрольных штаммов

M. tuberculosis в рамках ежегодных циклов профессионального тестирования, координированного супранациональной лабораторией ВОЗ.

Материалы и методы

Биоэтические требования. Клинические штаммы, использованные в работе, не содержат персональных данных пациентов, они промаркированы без указания фамилии, даты рождения, адреса проживания, номера истории болезни, личных документов и других именных материалов. В соответствии с требованиями биоэтического комитета Российской Федерации каждый пациент при поступлении в клинику заключал договор с лечебным учреждением, содержащий согласие на проведение лечения и лабораторного обследования.

Штаммы. В испытаниях исследованы 90 свежeweыделенных изолятов *M. tuberculosis* из клинических образцов (мокрота, промывные воды бронхов, моча), полученных от впервые выявленных и ранее лечившихся больных с различными формами ТБ, и 216 хорошо охарактеризованных штаммов *M. tuberculosis*, присланных одной из двух супранациональных лабораторий ВОЗ, базирующихся в Шведском институте по контролю за инфекционными болезнями и в Институте тропической медицины в Антверпене (Бельгия). Изоляты *M. tuberculosis* ($n = 90$) использованы непосредственно со среды выделения (среды Левенштейна – Йенсена или Финна) через 2-3 нед. после появления видимого роста без дополнительного хранения и субкультивирования. Штаммы *M. tuberculosis*, полученные из супранациональных лабораторий ВОЗ, перед исследованием субкультивированы на среду Миддлбука 7Н10 и инкубированы в течение 2-3 нед.

Методика определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с помощью XDR-теста. Бактериальные суспензии готовили суспендированием изолятов *M. tuberculosis* в 0,3 мл 0,2%-ного стерильного раствора твина-80 на Vortex со стеклянными бусами диаметром 1 мм. Мутность суспензий доводили до 5 ЕД по стандартному образцу мутности ОСО-42-28-86 П и затем разводили 1 : 10 стерильным 0,9%-ным раствором натрия хлорида. По 0,2 мл полученной суспензии инокулировали в каждый флакон XDR-теста с помощью шприца путем прокалывания резиновой пробки. Засеянные флаконы укладывали в наклонном положении в упаковочную коробку, которую затем помещали в термостат при температуре $(36 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Через 8 сут инкубации добавляли 0,5 мл 7,5%-ного раствора реактива Грисса в один из двух контрольных флаконов. В случае появления в нем интенсивной розовой или красной окраски (не менее 3+ по цветовой шкале) вносили по 0,5 мл 7,5%-ного раствора реактива Грисса во все оставшиеся флаконы и проводили визуальный учет результатов

по появлению окраски. Если в контрольном флаконе окраска менее 3+, этот флакон уничтожали, остальные продолжали инкубировать до 10-12 сут, затем вносили раствор реактива Грисса в оставшиеся флаконы и проводили учет результатов по наличию окраски. Культура считалась чувствительной к противотуберкулезным препаратам (ПТП), если во флаконе с ним не наблюдалось появления окраски (при интенсивной окраске в контрольном флаконе). Культура считалась устойчивой при появлении окраски (от 1+ до 5+).

Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* на автоматизированной системе Bactec MGIT 960 проводили в равнозначных условиях в соответствии с инструкцией производителя к следующим конечным концентрациям ПТП: амикацин – 1,0 мг/л, канамицин – 2,5 мг/л, капреомицин – 2,5 мг/л, офлоксацин – 2 мг/л.

Анализ результатов. При анализе результатов оценивали диагностические характеристики XDR-теста: чувствительность (способность определять истинную лекарственную устойчивость), специфичность (способность определять истинную лекарственную чувствительность), эффективность (доля правильных результатов к общему числу результатов) [15]. За истинную лекарственную чувствительность/устойчивость принимали долю числа совпадающих устойчивых/чувствительных штаммов, определенных XDR-тестом и референтным методом, к общему числу устойчивых/чувствительных штаммов, выявленных референтным методом. Диагностические характеристики определены для каждого ПТП отдельно. Для штаммов с несовпадающими результатами в циклах 16 и 20 проведено секвенирование соответствующих генов по Сэнгеру [11].

Клинические испытания. XDR-тест представляет собой набор готовых к использованию питательных сред, содержащих противотуберкулезные препараты: 1 мкг/мл изониазида, 40 мкг/мл рифампицина, 30 мкг/мл канамицина, 30 мкг/мл амикацина, 30 мкг/мл капреомицина и 3 мкг/мл офлоксацина и без препаратов (контроль). Питательные среды для определения чувствительности к изониазиду и рифампицину, входящие в состав XDR-теста, аналогичны средам, входящим в состав ТБ-тест-набора, результаты оценки качества которых ранее опубликованы [2]. В данной статье результаты определения чувствительности *M. tuberculosis* к ПТП 1-го ряда не приводятся.

Клинические исследования XDR-теста проведены в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы. В ходе испытаний протестировано 90 изолятов с различными спектрами лекарственной чувствительности. Диагностические характеристики XDR-теста, полученные в ходе испытаний, приведены в табл. 1.

Анализ представленных в табл. 1 данных показывает, что процент совпадений (эффективность) результатов, полученных с использованием XDR-теста и Bactec MGIT 960, для всех четырех исследованных противотуберкулезных препаратов достаточно высок и составляет 96,7% для канамицина и капреомицина, 97,8% для офлоксацина и 100% для амикацина. Чувствительность и специфичность XDR-теста также имеют высокие значения: 100 и 100% для амикацина, 92,3 и 97,4% для канамицина и капреомицина, 92,3 и 98,7% для офлоксацина. Время получения результатов с помощью XDR-те-

Таблица 1. Результаты сравнительного тестирования чувствительности изолятов *M. tuberculosis* с использованием XDR-теста и Bactec MGIT 960

Table 1. Results of comparative susceptibility testing of *M. tuberculosis* isolates using the XDR test and Bactec MGIT 960

ПТП	XDR-тест	Bactec MGIT 960			Чувствительность, %	Специфичность, %	Эффективность, %
		Ч	У	общее количество			
Амикацин	Ч	76 ^{a)}	0 ^{b)}	76	100	100	100
	У	0 ^{c)}	14 ^{d)}	12			
	Общее количество	76	14	90 ^{e)}			
Канамицин	Ч	75	1	76	92,3	97,4	96,7
	У	2	12	14			
	Общее количество	77	13	90			
Капреомицин	Ч	75	1	76	92,3	97,4	96,7
	У	2	12	14			
	Общее количество	77	13	90			
Офлоксацин	Ч	76	1	77	92,3	98,7	97,8
	У	1	12	13			
	Общее количество	77	13	90			

Примечание: Ч – чувствительные изоляты, У – устойчивые изоляты; чувствительность – отношение «d» к «b+d»; специфичность – отношение «a» к «a+c»; эффективность – отношение «a+d» к «e»

ста составляет 9,5 сут (диапазон 8-14) и для Вастес MGIT 960 – 6,8 сут (диапазон 4-9).

Тестирование в рамках ежегодных циклов профессионального тестирования. XDR-тест использован для определения чувствительности хорошо охарактеризованных штаммов *M. tuberculosis* к ПТП 2-го ряда в рамках 11 ежегодных циклов ВОЗ (№ 15-25) по профессиональному тестированию в период с 2009 по 2020 г. Каждая панель содержала по 20 штаммов микобактерий. В семи раундах она состояла только из штаммов *M. tuberculosis*. В последних четырех раундах панель представлена 9 парами повторяющихся штаммов *M. tuberculosis*, одним непарным штаммом *M. tuberculosis* и одним штаммом, принадлежащим к нетуберкулезным микобактериям (НТМБ).

Всего протестировано 216 штаммов *M. tuberculosis* с различным спектром лекарственной устойчивости и примерно 50% с резистентностью к каждому противотуберкулезному препарату. Начиная с 22-го цикла все штаммы *M. tuberculosis* охарактеризованы молекулярно-генетическими методами на наличие мутаций в генах, ответственных за устойчивость к ПТП: для аминогликозидов и капреомицина в генах *rrs 1400*, *eis* и *tlyA*, для фторхинолонов – в генах *gyrA* и *gyrB* (табл. 2). В циклах 24 и 25 за эталон генотипического тестирования стали принимать результаты полногеномного секвенирования.

В двух циклах № 24-25 определение чувствительности к капреомицину и офлоксацину организаторами заменено тестированием чувствительности к левофлоксацину (LVX) и моксифлоксацину (MFX). Для этого готовили дополнительные флаконы XDR-теста с данными препаратами в концен-

трациях 2,0 и 1,0 мг/л соответственно. Значения критических концентраций левофлоксацина и моксифлоксацина для метода абсолютных концентраций нормативными документами не регламентированы. Поэтому в работе использованы критические концентрации, рекомендованные ВОЗ для среды Левенштейна – Йенсена при определении лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* методом пропорций [14].

Тестирование проводили следующим образом: лаборатория ГНЦ ПМБ получала панели зашифрованных штаммов *M. tuberculosis* и НТМБ, анализировала их слепым методом, а затем полученные результаты отправляла в адрес супранациональной лаборатории ВОЗ по ТБ. Супранациональная лаборатория сравнивала присланные результаты с консенсусными, полученными региональными супранациональными лабораториями (их количество варьировало от 29 до 35) с использованием фенотипических методов. Для фенотипического тестирования лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* использовали Вастес MGIT 960, метод пропорций на среде Левенштейна – Йенсена, метод пропорций на агаре Миддлбука, метод абсолютных концентраций, метод определения коэффициента резистентности. Консенсусные результаты фенотипического тестирования принимались за эталон, за исключением штаммов с межлабораторным совпадением менее 80%.

Из 216 штаммов, протестированных в рамках всех 11 циклов, из-за низкой межлабораторной конкурентности исключены из анализа по 2 результата для канамицина, амикацина, капреомицина, офлоксацина и 1 результат для моксифлоксацина. Итого

Таблица 2. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТП 2-го ряда, *M. tuberculosis* в циклах профессионального тестирования

Table 2. Mutations associated with *M. tuberculosis* resistance to second line anti-tuberculosis drugs in professional testing cycles

Гены	Мутации, выявленные секвенированием по Сэнгеру или LPA		Мутации, выявленные полногеномным секвенированием для 10 из 20 штаммов <i>M. tuberculosis</i>	
	22-й цикл	23-й цикл	24-й цикл	25-й цикл
<i>rrs 1400</i>	A1401G (<i>n</i> = 3); Thr1208Gly (<i>n</i> = 1); Ala1401Gly (<i>n</i> = 1); G -10A (<i>n</i> = 2)	A1401G (<i>n</i> = 5)	A1401G (<i>n</i> = 4)	A1401G (<i>n</i> = 4)
<i>eis</i>	НД	Wildtype (<i>n</i> = 19)	Wildtype (<i>n</i> = 10)	Wildtype (<i>n</i> = 10)
<i>tlyA</i>	Gly196Glu (<i>n</i> = 1) pos. 33 A->G (<i>n</i> = 2)	Insertion G 132(GAGG) (<i>n</i> = 1); pos. 33 A->G (<i>n</i> = 2)	НД	НД
<i>gyrA</i>	Ala90Val (<i>n</i> = 4); Ser91Pro+ Asp94Asn (<i>n</i> = 1); Ala90Val+ Ser91Pro (<i>n</i> = 1)	Ala90Val (<i>n</i> = 5); Asp94Ala (<i>n</i> = 1); Ser91Pro+Asp94Asn (<i>n</i> = 1); Asp94Gly (<i>n</i> = 2)	Ala90Val (<i>n</i> = 4); Asp94Gly (<i>n</i> = 1); Ser91Pro+Asp94Asn (<i>n</i> = 1)	Glu21Gln + Ala90Val + Ser95Thr + Gly668Asp (<i>n</i> = 2); Glu21Gln + Ser91Pro+ Asp94Asn+Ser95Thr + Gly668Asp (<i>n</i> = 1); Glu21Gln + Asp94Gly +Ser95Thr +Gly668Asp (<i>n</i> = 1); Glu21Gln + Ser95Thr +Ala210Val + Gly668Asp (<i>n</i> = 1); Glu21Gln + V15:AA16+ Gly668Asp (<i>n</i> = 1); Gly668Asp (<i>n</i> = 1)
<i>gyrB</i>	Wildtype (<i>n</i> = 19)	Wildtype (<i>n</i> = 19)	Wildtype (<i>n</i> = 10)	Wildtype (<i>n</i> = 10)

Обозначение: НД – нет данных; *n* – количество штаммов

в ходе 11 циклов анализировали 214 данных для канамицина и амикацина, 176 – для капреомицина и офлоксацина, 38 – для левофлоксацина и 37 – для моксифлоксацина. Результаты определения лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis* к ПТП 2-го ряда в 11 циклах (№ 15-25), определенные с помощью XDR-теста, в сравнении с консенсусными данными супранациональных лабораторий, представлены в табл. 3. В табл. 3 серым цветом выделены ячейки для тех циклов, в рамках которых тестирование чувствительности панельных штаммов *M. tuberculosis* к капреомицину, офлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину не проводилось.

Как видно из представленных данных в табл. 3, результаты исследований по четырем ПТП (КМ, АМК, САР и ОФХ) полностью совпали с консенсусными в 8 циклах. Расхождение зарегистрированы для 5 тестов из 856 (0,6%). Для канамицина – по двум штаммам: один штамм в цикле № 16 определен как устойчивый XDR-тестом при чувствительном консенсусном результате, а один устойчивый штамм по консенсусным данным в цикле № 20, напротив, определен как чувствительный. Для амикацина получено несовпадение результа-

тов по одному чувствительному штамму в цикле № 16. Для капреомицина один чувствительный штамм в цикле № 16 идентифицирован как устойчивый, а для офлоксацина один устойчивый штамм в цикле № 20 определен как чувствительный. Для моксифлоксацина и левофлоксацина результаты определения оказались полностью идентичны консенсусным. Полное совпадение результатов показывает принципиальную возможность использования выбранных значений критических концентраций для данных ПТП, а также возможность модификации XDR-теста за счет расширения перечня ПТП или замены некоторых ПТП более актуальными.

Устойчивость штаммов *M. tuberculosis* с несовпадающими результатами к канамицину, амикацину, капреомицину и офлоксацину не подтверждена наличием мутаций в генах, ответственных за лекарственную устойчивость, при ПЦР-секвенировании (табл. 4). Обнаруженная мутация AGC–ACC в кодоне 95 (Ser95Thr) гена *gyrA* считается генетическим полиморфизмом, связанным с лекарственной устойчивостью [9].

Несмотря на несовпадающие результаты, диагностические характеристики XDR-теста, полученные

Таблица 3. Результаты определения лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis* к ПТП 2-го ряда в 11 циклах (№№ 15-25) профессионального тестирования, определенные с помощью XDR-теста, в сравнении с консенсусными данными супранациональных лабораторий

Table 3. The results of drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* strains to second line anti-tuberculosis drugs in 11 professional testing cycles (no. 15-25) when the XDR test was used, in comparison with the consensus data of supranational laboratories

Устойчивость/ чувствительность <i>M. tuberculosis</i>	Количество устойчивых и чувствительных штаммов <i>M. tuberculosis</i> к ПТП 2-го ряда в циклах профессионального тестирования												
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Общее количество**	
Канамицин													
У	9/9*	5/6	5/5	8/8	8/8	6/5	7/7	7/7	8/8	6/6	8/8	76+1/76+1	
Ч	11/11	15/14	15/15	12/12	12/12	14/15	13/13	10/10	11/11	13/13	11/11	136+1/136+1	
Амикацин													
У	6/6	3/4	5/5	4/4	4/4	5/5	6/6	7/7	8/8	6/6	8/8	62+0/62+1	
Ч	14/14	17/16	15/15	16/16	16/16	15/15	14/14	10/10	11/11	13/13	11/11	151+1/151+0	
Капреомицин													
У	8/8	4/5	6/6	4/4	5/5	5/5	7/7	7/7	8/8			54+0/54+1	
Ч	12/12	16/15	14/14	16/16	15/15	15/15	13/13	10/10	11/11			121+1/121+0	
Офлоксацин													
У	2/2	3/3	2/2	3/3	5/5	6/5	8/8	8/8	9/9			45+1/45+0	
Ч	18/18	17/17	18/18	17/17	15/15	14/15	12/12	9/9	10/10			130+0/130+1	
Левофлоксацин													
У										12/12	8/8	20+0/20+0	
Ч										7/7	11/11	18+0/18+0	
Моксифлоксацин													
У											12/12	8/8	20+0/20+0
Ч											6/6	11/11	17+0/17+0

Примечание: У – устойчивый штамм; Ч – чувствительный штамм; * числитель – консенсусные данные супранациональных референс-лабораторий по туберкулезу, знаменатель – результаты XDR-теста; ** общее количество чувствительных и устойчивых штаммов, представленное в виде суммы совпадающих результатов XDR-теста с консенсусными данными (количество истинно чувствительных или устойчивых штаммов) и количества несовпадающих результатов. Серым цветом выделены ячейки для тех циклов, в рамках которых тестирование чувствительности панельных штаммов *M. tuberculosis* к капреомицину, офлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину не проводилось

в ходе всех проведенных циклов профессионального тестирования, достаточно высокие (табл. 5).

Из приведенных в табл. 5 данных видно, что при тестировании чувствительности 214 штаммов *M. tuberculosis* к канамицину и амикацину, 176 штаммов к капреомицину и офлоксацину, 38 штаммов к левофлоксацину и 37 штаммов к моксифлоксацину получены высокие значения чувствительности, специ-

фичности и эффективности, находящиеся в диапазонах 96,8-100; 99,2-100; 98,6-100% соответственно.

Заключение

В ходе сравнительных исследований XDR-теста и автоматизированной системы Bactec MGIT 960 показано высокое совпадение результатов

Таблица 4. Анализ несовпадающих результатов

Table 4. Analysis of inconsistent results

Несовпадения по ПТП	Цикл	Консенсусные данные	Данные XDR-теста	Мутации
Канамицин	16	Ч	У	<i>rrs</i> : дикий штамм; <i>eis</i> : НД
	20	У	Ч	<i>rrs</i> : дикий штамм; <i>eis</i> : НД
Амикацин	16	Ч	У	<i>rrs</i> : дикий штамм; <i>eis</i> : НД
Капреомицин	16	Ч	У	<i>tlyA</i> : дикий штамм; <i>tlyB</i> : НД <i>rrs</i> : дикий штамм; <i>eis</i> : НД
Офлоксацин	20	У	Ч	<i>gyrA</i> : 95 AGC-ACC

Таблица 5. Диагностические характеристики XDR-теста в одиннадцати циклах профессионального тестирования

Table 5. Diagnostic characteristics of the XDR test in eleven professional testing cycles

ПТП	Чувствительность, %	Специфичность, %	Эффективность, %
Канамицин	98,7	99,3	99,1
Капреомицин	100	99,2	99,4
Офлоксацин	97,8	100	99,4
Амикацин	100	99,3	99,5
Левофлоксацин	100	100	100
Моксифлоксацин	100	100	100

при определении чувствительности 90 изолятов *M. tuberculosis* к канамицину, амикацину, капреомицину и офлоксацину. Сроки определения лекарственной чувствительности МБТ с помощью XDR-теста сравнимы со сроками определения на Bactec MGIT 960.

При использовании XDR-теста для определения лекарственной чувствительности 216 штаммов *M. tuberculosis* в ходе 11 ежегодных циклов профессионального тестирования, координированных супранациональными лабораториями ВОЗ, получены результаты, совпадающие с консенсусными для канамицина, капреомицина, офлоксацина и

амикацина в 98,6; 99,4; 99,4; 99,0% случаев соответственно.

Для моксифлоксацина и левофлоксацина, которые дополнительно введены в состав XDR-теста, в двух циклах получены полностью совпадающие результаты. Положительные результаты и универсальность технологии производства показывают принципиальную возможность модифицировать XDR-тест за счет изменения перечня ПТП в соответствии с требованиями современных стандартов. Для внедрения в производство модифицированного XDR-теста будут проведены дополнительные клинические испытания с использованием изолятов *M. tuberculosis*.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю признательность Г. Е. Фрейману, И. Р. Дорожкой за помощь в проведении исследований.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Gratitude. The authors express their sincere gratitude to G.E. Freyman and I.R. Dorozhkova for their assistance in this research.

Funding. This research was funded within the sectoral program of Rosпотребнадзор.

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. Беспятых Ю. А., Шитиков Е. А., Зименков Д. В., Кулагина Е. В., Грядун Д. А., Носова Е. Ю. и др. Определение лекарственной устойчивости и генотипирование клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* при помощи экспериментального набора «ТБ-ТЕСТ» // Пульмонология. – 2013. – Т. 4. – С. 77–81.
2. Домотенко Л. В., Морозова Т. П., Шемьякин И. Г., Шепелин А. П. Опыт использования ТБ тест-набора для ускоренного определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 122–130. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-122-130>.
3. Лапенкова М. Б., Арустамова Г. А., Аляпкина Ю. С., Филиппов П. Н., Лазебный С. В., Владимирский М. А. Тест-система для фенотипического определения лекарственной чувствительности клинических изолятов микобактерий туберкулеза на основе применения микобактериофагов // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 14–22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-14-22>.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.
5. Gandhi N. R., Nunn P., Dheda K., Schaaf H. S., Zignol M., Soolingen D., Jensen P., Bayona J. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A threat to global control of tuberculosis // *Lancet*. – 2010. – № 375. – P. 1830–1843. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60410-2.
6. Genestet C., Hodille E., Berland J.-L. et al. Whole genome sequencing in drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in routine practice in Lyon, France // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2020. – № 55. 105912. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105912.
7. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. – 208 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
8. Grace Lin S.-Y. G., Desmond E., Bonato D., Gross W., Siddiqi S. Multicenter evaluation of BACTEC MGIT 960 system for second-line drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, № 11. – P. 3630–3634. Doi: 10.1128/JCM.00803-09.
9. Oudghiri A., Karimi H., Chetioui F., Zakham F. et al. Molecular characterization of mutations associated with resistance to second-line tuberculosis drug among multidrug-resistant tuberculosis patients from high prevalence tuberculosis city in Morocco // *BMC Infect. Dis.* – 2018. – № 18. – P. 98.
10. Ruvandhi R., Nathavitharana P., Cudahy T., Samuel G. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Resp. J.* – 2017. – № 49. – 1601075.
11. Sanger F. DNA Sequencing with chain-terminating inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1977. – Vol. 74, № 12. – P. 5463–5467.
12. Seo Y. S., Kang J. M., Kim D. S. et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* 2020. – № 20. – P. 14. doi.org/10.1186/s12879-019-4745-1.
13. Siddiqi S., Ahmed A., Asif S., Behera D. et al. Direct drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* for rapid detection of multidrug resistance using the BACTEC MGIT 960 System: A Multicenter Study // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – № 50. – P. 435–440. doi: 10.1128/JCM.05188-11.
14. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. – WHO/CDS/TB/2018.24. – 2018. – 39 p. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>.
15. Toman K. Sensitivity, specificity and predictive value of diagnostic tests // *Bull. Int. Union Tuberc.* – 1981. – № 5. – P. 18–28.
16. World Health Organization. Noncommercial culture and drug susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis. – 2011. World Health Organization, Geneva, Switzerland. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44601/9789241501620_eng.pdf?sequence=1.

REFERENCES

1. Bespyatykh Yu.A., Shitikov E.A., Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Gryadunov D.A., Nosova E.Yu. et al. Drug susceptibility testing and genotyping of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* using the experimental toolkit of TB-TEST. *Pulmonologiya*, 2013, vol. 4, pp. 77–81. (In Russ.)
2. Domotenko L.V., Morozova T.P., Shemyakin I.G., Shepelin A.P. Experience of using TB test kit for the rapid drug susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2020, vol. 65, no. 2, pp. 122–130. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-122-130>.
3. Lapenkova M.B., Arustamova G.A., Alyapkina Yu.S., Filippov P.N., Lazebniy S.V., Vladimirskiy M.A. Mycobacteriophage-based test system for phenotypic drug sensitivity of clinical isolates of tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 14–22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-14-22>.
4. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 year. Gosudarstvennyy doklad*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2019]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2020. 299 p.
5. Gandhi N.R., Nunn P., Dheda K., Schaaf H.S., Zignol M., Soolingen D., Jensen P., Bayona J. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A threat to global control of tuberculosis. *Lancet*, 2010, no. 375, pp. 1830–1843. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60410-2.
6. Genestet C., Hodille E., Berland J.L. et al. Whole genome sequencing in drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in routine practice in Lyon, France. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, no. 55, 105912. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105912.
7. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization; 2020. 208 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
8. Grace Lin S.Y.G., Desmond E., Bonato D., Gross W., Siddiqi S. Multicenter evaluation of BACTEC MGIT 960 system for second-line drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 11, pp. 3630–3634. doi: 10.1128/JCM.00803-09.
9. Oudghiri A., Karimi H., Chetioui F., Zakham F. et al. Molecular characterization of mutations associated with resistance to second-line tuberculosis drug among multidrug-resistant tuberculosis patients from high prevalence tuberculosis city in Morocco. *BMC Infect. Dis.*, 2018, no. 18. (In Russ.) pp. 98.
10. Ruvandhi R., Nathavitharana P., Cudahy T., Samuel G. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Resp. J.*, 2017, no. 49. (In Russ.) 1601075.
11. Sanger F. DNA Sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1977, vol. 74, no. 12, pp. 5463–5467.
12. Seo Y.S., Kang J.M., Kim D.S. et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2020, no. 20, pp. 14. doi.org/10.1186/s12879-019-4745-1.
13. Siddiqi S., Ahmed A., Asif S., Behera D. et al. Direct drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* for rapid detection of multidrug resistance using the BACTEC MGIT 960 System: A Multicenter Study. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, no. 50, pp. 435–440. doi: 10.1128/JCM.05188-11.
14. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.24. 2018, 39 p. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>.
15. Toman K. Sensitivity, specificity and predictive value of diagnostic tests. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1981, no. 5, pp. 18–28.
16. World Health Organization. Noncommercial culture and drug susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis. 2011, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44601/9789241501620_eng.pdf?sequence=1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, 142279, Московская обл., г. о. Серпухов, п. Оболенск, территория «Квартал А».

Домотенко Любовь Викторовна

кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностических препаратов.
E-mail: domotenko@list.ru

Морозова Татьяна Павловна

научный сотрудник отдела диагностических препаратов.
E-mail: morozova@obolensk.org

Храмов Михаил Владимирович

кандидат медицинских наук, заместитель директора по внедрению и развитию.
E-mail: khramov@obolensk.org

Шепелин Анатолий Прокопьевич

доктор биологических наук, заместитель директора по научно-производственной деятельности.
E-mail: shepelin.rabota@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology, Rosпотребнадзор, A Block Territory, Obolensk, Serpukhov District, Moscow Region, 142279.

Lyubov V. Domotenko

Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher of Diagnostic Agents Department.
Email: domotenko@list.ru

Tatiana P. Morozova

Researcher of Diagnostic Agents Department.
Email: morozova@obolensk.org

Mikhail V. Khramov

Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Implementation and Development.
Email: khramov@obolensk.org

Anatoliy P. Shepelin

Doctor of Biological Sciences, Deputy Director for Research and Production Activities.
Email: shepelin.rabota@rambler.ru

Поступила 15.02.2021

Submitted as of 15.02.2021



Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области

П. И. ЕЛИСЕЕВ¹, А. ДЕТЬЕН², Р. ДЭЙКОМБ³, П. ФИЛЛИПС⁴, С. Б. СКВАЙЕР³, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

²Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция

³Ливерпульская школа тропической медицины, Ливерпуль, Великобритания

⁴Клинический научный центр Совета медицинских исследований, Лондон, Великобритания

РЕЗЮМЕ

Использование молекулярно-генетических методов (МГМ) в алгоритме обследования пациентов с туберкулезом (ТБ) позволило сократить время диагностики ТБ и определения лекарственной устойчивости (ЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) в Архангельской области. Благодаря раннему выявлению случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) МБТ появилась возможность своевременно назначать соответствующий режим химиотерапии, что может улучшить результаты лечения.

Цель исследования: оценка результатов лечения пациентов с МЛУ-ТБ, которым ЛУ МБТ определена с помощью МГМ. Предполагали, что внедрение МГМ приведет к улучшению результатов лечения больных с МЛУ-ТБ [научный проект Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких и туберкулезной программы Архангельской области «The PROVE-IT LPA» (Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays – значимые результаты подтверждения данных о влиянии метода гибридизации линейными зондами)].

Методы. В исследование включено 295 пациентов с МЛУ-ТБ, выявленных в Архангельской области. В основной группе (132 человека) МЛУ-ТБ выявлен с помощью МГМ, в контрольной группе (163 человека) – культуральными методами. Пациентам обеих групп назначен стандартный режим химиотерапии. Результаты химиотерапии сопоставлены в обеих группах.

Результаты лечения были лучше в группе, где применялись МГМ (МГМ-группа) определения лекарственной чувствительности ($p = 0,003$), при сопоставлении с группой сравнения, в которой использовали культуральный метод. Эффективный курс химиотерапии регистрировался чаще (65,2%) в МГМ-группе при сопоставлении с группой сравнения (44,8%). Смертность от всех причин была ниже в МГМ-группе (7,6%) при сопоставлении с группой сравнения (15,9%). Статистически значимых различий времени конверсии мокроты (бактериоскопия и посев) между группами не было.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, молекулярно-генетические методы диагностики

Для цитирования: Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайер С. Б., Марьяндышев А. О. Применение молекулярно-генетических методов диагностики с целью улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ в Архангельской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 21-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-21-26>

The Use of Molecular Genetic Diagnostic Tests to Improve MDR TB Treatment Outcomes in Arkhangelsk Region

P. I. ELISEEV¹, A. DETJEN², R. DACOMBE³, P. PHILLIPS⁴, S. B. SQUIRE³, A. O. MARYANDYSHEV¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, Paris, France

³Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom

⁴Clinical Trials Unit at UCL, London, United Kingdom

ABSTRACT

The use of molecular genetic tests as a part of tuberculosis patients examination made it possible to reduce the time for TB diagnosis and determination of drug resistance (DR) of *M. tuberculosis* (MTB) in Arkhangelsk Region. Early detection of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) made it possible to prescribe the adequate chemotherapy regimen promptly and thus to improve treatment outcomes.

The objective of the study: to evaluate the results of treatment of MDR TB patients in whom MDR TB was diagnosed by molecular genetic tests. It was assumed that the introduction of molecular genetic tests would result in improved treatment outcomes in MDR TB patients [(the research project of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases and Tuberculosis Control Program of Arkhangelsk Region of the PROVE-IT LPA (Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays)].

Subjects: 295 MDR TB patients detected in Arkhangelsk Region were enrolled in the study. MDR TB was detected by molecular genetic tests in the main group (132 patients) and by culture in the control group (163 patients). Patients from both groups received the standard chemotherapy regimen. Chemotherapy outcomes were compared in both groups.

Results. Treatment outcomes were better in the group (MGT group) where molecular genetic tests were used for drug susceptibility testing ($p = 0.003$) versus the comparison group where the culture was used. Effective treatment was documented more frequently (65.2%) in the MGT group versus the comparison group (44.8%). All-cause mortality was lower in the MGT group (7.6%) than in the comparison group (15.9%). There were no statistically significant differences between the groups in the time when sputum conversion (by smear and culture) was achieved.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistant *M. tuberculosis*, molecular genetic diagnostic tests

For citations: Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire S.B., Maryandyshev A.O. The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 21-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-21-26>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Platon I. Eliseev
Email: pediatrics@yandex.ru

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) является одной из основных проблем мирового здравоохранения, с которыми столкнулось человечество в XXI в. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 г. в мире зарегистрировано 558 000 случаев ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) к рифампицину, среди которых 82% МЛУ-ТБ [14]. Результаты мировых исследований, а также длительного мониторинга ЛУ *M. tuberculosis* (МБТ) свидетельствуют, что МЛУ-ТБ встречается в 3,9% новых случаев и в 21% – с повторным возникновением заболевания [1]. В Архангельской области регистрируются одни из самых высоких в мире показателей МЛУ среди новых случаев ТБ [17]. При этом наблюдается быстрое снижение заболеваемости ТБ (118,7/100 000 в 2001 г., 24,5/100 000 в 2018 г.), смертность снизилась с 15,2 до 1,9/100 000 за тот же период [12]. Несмотря на уменьшение общего числа заболевших ТБ и применение в схемах терапии новых противотуберкулезных препаратов, существенно повышающих эффективность химиотерапии МЛУ-ТБ [2, 5, 6], заболеваемость МЛУ-ТБ остается высокой. В 2018 г. доля МЛУ-ТБ составила 33,8% среди новых случаев и 77,3% среди рецидивов ТБ. Всего в 2018 г. зарегистрировано 58 больных с первым эпизодом МЛУ-ТБ в Архангельской области.

С 2009 г. в алгоритме обследования всех больных используются молекулярно-генетические методы (МГМ) для обнаружения ДНК МБТ и выявления мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ [3]. Применение МГМ позволило сократить время определения лекарственной чувствительности МБТ и обнаружения случаев МЛУ-ТБ [4].

Цель исследования: оценка результатов лечения пациентов с МЛУ-ТБ, которым ЛУ МБТ определена с помощью МГМ.

Материалы и методы

Материалы, методы и дизайн научного проекта Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких и туберкулезной программы Архангельской области «The PROVE-IT LPA» (Policy Relevant Outcomes from Validating Evidence on Impact of Line Probe Assays – значимые результаты подтверждения данных о влиянии метода гибридизации линейными зондами) подробно описаны ранее [4]. Так, в исследование включены все больные, у которых зарегистрирован первый эпизод МЛУ-ТБ в периоды с 2007 по 2009 г. и с 2011 по 2012 г. Результаты лечения МЛУ-ТБ определены у 295 больных, которые разделены на две группы. В основную группу (ОГ) включено 132 больных, у которых МЛУ-ТБ выявлен с использованием МГМ (Genotype MTBDR $plus$). Группу сравнения (ГС) со-

ставили 163 больных, у которых МЛУ-ТБ выявлен с использованием культуральных методов, которые применялись в Архангельской области до 2009 г. [Bact/Alert или метод абсолютных концентраций (МАК) на среде Левенштейна – Йенсена (ЛЙ)]. Пациентам обеих групп назначался стандартный режим химиотерапии МЛУ-ТБ. После назначения лечения каждому пациенту с МЛУ-ТБ ежемесячно выполнялись микроскопия мокроты и посев на плотные питательные среды для контроля эффективности химиотерапии. Все посевы и тесты лекарственной чувствительности проводились в соответствии с национальными руководствами и рекомендациями производителя [7, 9, 13, 19]. Все больные наблюдались в течение 20 мес., и у каждого зарегистрирован результат лечения.

Для определения результатов лечения собраны следующие данные: показатель конверсии мокроты методом бактериоскопии после 2 мес. лечения, показатель конверсии мокроты методом посева на плотных питательных средах после 2 и 6 мес. лечения, показатель эффективного лечения, показатель прервавших лечение, показатель смертности от всех причин и число больных, у которых возникла широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ на фоне лечения. Результаты лечения определены согласно рекомендациям ВОЗ [10].

Все данные получены из официальной медицинской документации и электронной системы записи и отчета INIT-ТБ, которая используется в Архангельской области для регистрации случаев ТБ, результатов исследований и лечения. Статистический анализ выполнен с применением Microsoft Excel 2010, Mathworks MATLAB 2009. Результаты лечения сопоставлены с применением точного теста Фишера для определения возможных различий между группами.

Исследование одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 07/06) и консультативной группой по этике Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких (протокол № 01/11). Статистические данные Министерства здравоохранения использованы для исторической когорты. Для каждого пациента получено информированное согласие на использование клинических данных в текущей когорте после 2011 г. Все записи о пациентах были анонимны и деидентифицированы до начала анализа.

Результаты исследования

Основные характеристики 295 включенных в исследование больных и разделенных на две группы, согласно методу определения МЛУ-ТБ, представлены в табл. 1.

Статистически значимых различий по общим показателям не выявлено.

Сравнительные данные о конверсии мокроты (бактериоскопия и посев) у пациентов обеих групп после 2 и 6 мес. лечения представлены в табл. 2.

Конверсия мокроты после 2 мес. лечения в ОГ отмечена в 54,7% случаев, в ГС – в 42,1% (при выявлении МЛУ-ТБ с помощью МАК ЛЙ) и 51,7% (при выявлении МЛУ-ТБ с помощью VactAlert) случаев. Выявленные различия не являются статистически значимыми. Аналогично частота конверсии мокроты (посев на плотные питательные среды) после 2 и 6 мес. лечения не отличалась в группах ОГ и ГС. Таким образом, в нашем исследовании внедрение МГМ не повлияло на частоту конверсии мокроты ни по методу бактериоскопии, ни по методу посева у больных МЛУ-ТБ.

Результаты лечения в обеих группах пациентов с МЛУ-ТБ после 20 мес. химиотерапии представлены в табл. 3.

Результаты лечения были лучше в ОГ по сравнению с ГС ($p = 0,003$). Раннее выявление ЛУ МБТ и раннее начало химиотерапии ассоциированы с повышением эффективности лечения среди больных МЛУ-ТБ – 65,2% завершили лечение в ОГ и 44,8% – в ГС. Также отмечалось уменьшение числа больных, прервавших лечение или умерших во время химиотерапии. Статистически значимых различий результатов «безуспешное лечение» и «формирование ШЛУ» в обеих группах не отмечалось.

В нашем исследовании установлено, что раннее выявление МЛУ-ТБ и назначение соответствующей химиотерапии пациентам ассоциированы с улучшением результатов лечения. МЛУ-ТБ влияет на результаты лечения, и доля успешного лечения среди МЛУ-ТБ больных ниже по сравнению с не-МЛУ-ТБ больными [14]. По данным ВОЗ, в 2013 г. число больных с МЛУ-ТБ, успешно завершивших лечение, составило 52% [1]. В исследованиях, выполненных в Томской, Орловской и Владимирской областях Российской Федерации, доля успешно завершивших лечение достигала более 60% [15, 18]. В нашем исследовании эффективный курс химиотерапии чаще регистрировался при использовании МГМ-алгоритма, в то время как «прерванное лечение» и «смерть от всех причин» были более распространены при использовании культурального алгоритма. Эффективный курс химиотерапии отмечался у 44,8% больных с МЛУ-ТБ, выявленным культуральными методами, что сопоставимо со средним показателем на различных территориях [16, 20]. В то же время больные, диагностированные с помощью МГМ-алгоритма, имели выше показатель успешного лечения (65,2%). Схожий показатель успешного лечения отмечался в других исследованиях [8].

Несмотря на сокращенное время начала лечения, не отмечено значимых различий в сроках конвер-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов в группах

Table 1. Main characteristics of patients in the groups

Показатели	Всего ($n = 295$)	ГС ($n = 163$)	ОГ ($n = 132$)
КУМ(+), абс. (%)	168 (56,9%)	96 (58,9%)	72 (54,5%)
КУМ(-), абс. (%)	127 (43,1%)	67 (41,1%)	60 (45,5%)
Мужчины (%)	78,3	80,9	75,0
ВИЧ-положительные, абс.	2	2	0
Средний возраст, в годах (медиана, SD)	41,9±12,2 (IQR* 32-51)	42,1±11,5 (IQR 33-50,5)	41,6±12,9 (IQR 31-51)

Примечание: здесь и далее * – межквартильный размах

Таблица 2. Конверсия мокроты через 2 и 6 мес. лечения (значения p рассчитаны для разницы между долями)

Table 2. Sputum conversion after 2 and 6 months of treatment (p values calculated for the difference between proportions)

Диагностический тест	Доля больных с конверсией мокроты (бактериоскопия) через 2 мес. лечения	Доля больных с конверсией мокроты (посев) через 2 мес. лечения	Доля больных с конверсией мокроты (посев) через 6 мес. лечения
Больные с положительным результатом микроскопии мокроты на МБТ			
МЛУ-ТБ выявлен МАК ($n = 38$)	42,1% ($p = 0,078$)	39,5% ($p = 0,839$)	68,4% ($p = 0,969$)
МЛУ-ТБ выявлен VactAlert ($n = 58$)	51,7% ($p = 0,361$)	36,2% ($p = 0,879$)	70,7% ($p = 0,746$)
МЛУ-ТБ выявлен МГМ* ($n = 72$)	54,7%	37,5%	68,1%
Больные с отрицательным результатом микроскопии мокроты на МБТ			
МЛУ-ТБ выявлен МАК ($n = 67$)	-	65,7% ($p = 0,702$)	73,1% ($p = 0,429$)
МЛУ-ТБ выявлен МГМ из культуры с плотной среды ($n = 12$)	-	66,7% ($p = 0,943$)	100% ($p = 0,65$)
МЛУ-ТБ выявлен МГМ из культуры с жидкой среды* ($n = 48$)	-	70,8%	81,3%

Таблица 3. Результаты лечения больных обеих групп через 20 месяцев химиотерапии ($p = 0,003$ (точный тест Фишера по таблице 6 на 2, между строчками ГС и ОГ))

Table 3. Treatment outcomes in both groups after 20 months of chemotherapy ($p=0.003$ (Fischer's exact test for 6x2 table, between lines of CG and MG))

Группы и подгруппы	Эффективный курс химиотерапии, абс. (%)	Прерванное лечение, абс. (%)	Умер от любых причин, абс. (%)	Безуспешное лечение, абс. (%)	Формирование ШЛУ, абс. (%)	Выбыл, абс. (%)	Всего
ГС	73 (44,8)	53 (32,5)	26 (15,9)	5 (3,1)	5 (3,1)	1 (0,6)	163
КУМ+, МЛУ-ТБ определен ВаcTAlert	19 (32,8)	21 (36,2)	10 (17,2)	4 (6,9)	4 (6,9)	0 (0)	58
КУМ+, МЛУ-ТБ определен МАК ЛЙ	16 (42,1)	13 (34,2)	7 (18,5)	1 (2,6)	1 (2,6)	0 (0)	38
КУМ-, МЛУ-ТБ определен МАК ЛЙ	38 (56,7)	19 (28,4)	9 (13,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	67
ОГ	86 (65,2)	24 (18,1)	10 (7,6)	7 (5,3)	4 (3,0)	1 (0,8)	132
КУМ+, МГМ из мокроты	43 (59,7)	14 (19,4)	7 (9,7)	4 (5,6)	4 (5,6)	0 (0)	72
КУМ-, МГМ из культуры с жидкой среды	34 (70,8)	8 (16,8)	3 (6,2)	3 (6,2)	0 (0)	0 (0)	48
КУМ-, МГМ из культуры с плотной среды	9 (75,0)	2 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	12

Примечание: * – КУМ+ положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, КУМ – отрицательный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии

сии мокроты (бактериоскопия и посев) через 2 и 6 мес. лечения. Сокращение времени диагностики МЛУ-ТБ с использованием МГМ, предположительно, оказывает влияние на результаты лечения и в меньшей степени влияет на конверсию мазка и посева мокроты на ранних этапах лечения.

В дополнение, показатель прерванного лечения был ниже в группе МЛУ-ТБ, где использовался для

диагностики МГМ-алгоритм. Мы предполагаем, что смена режима химиотерапии после нескольких недель лечения чувствительного ТБ при использовании культурального алгоритма диагностики ЛУ может негативно сказаться на отношении пациента к продолжению лечения и привести к прерыванию курса. Прерывание лечения пациентами – это важный аспект всех противотуберкулезных программ.

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. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №11. – С. 5-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
2. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
3. Елисеев П. И., Никишова Е. И., Горина Г. П., Марьяндышев А. О. Результаты применения методов GenoType MTBDRplus и Ваcтес MGIT для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 6. – С. 31-34.
4. Елисеев П. И., Детъен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайер С. Б., Марьяндышев А. О. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 10-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17>.
5. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A.. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
2. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
3. Eliseev P.I., Nikishova E.I., Gorina G.P., Maryandyshv A.O. The results of using the GenoType MTBDRplus and Bacrec MGIT methods to determine the drug sensitivity of the tuberculosis pathogen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 31-34. (In Russ.)
4. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire S.B., Maryandyshv A.O. Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 10-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17>.
5. Kudlay D.A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41-47. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)

7. BacT/Alert User manual. Biomerieux. 2010. <http://www.biomerieux-diagnostics.com/bact-alert-3d-microbial-detection-systems-overview>.
8. Baral S. C., Aryal Y., Bhatrai R., King R., Newell J. N. The importance of providing counseling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies // *BMC Public Health*. - 2014. - 14:46. doi: 10.1186/1471-2458-14-46 PMID: 24438351.
9. Canetti G., Froman S., Grosset J., Haudoruy P., Langerova M., Mahler H. T. et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance // *Bull World Health Organ.* - 1963. - № 29. - P. 565-578.
10. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. World Health Organization 2013.
11. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.
12. Epidemiological situation of tuberculosis in Arkhangelsk region. <http://www.nsmu.ru/student/faculty/departament/ftizio/tub/index.php>.
13. Genotype MTBDRplus, Genotype MTBDRsl. Instructions for use. Hain Lifescience. 2008. <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>.
14. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P. E., Mishustin S. P., Strelis A. K., Andreev Y. G. et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study // *Lancet*. - 2008. - № 372. - P. 1403-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61204-0 PMID: 18723218.
16. Marais E., Mlambo C. K., Lewis J. J., Rastogi N., Zozio T., Grobusch M. P. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Gauteng, South Africa // *Infection*. - 2014. - № 42. - P. 405-413. doi: 10.1007/s15010-013-0572-2 PMID: 24363208.
17. Multidrug and extensively drug resistance TB (M/XDR-TB) Global report on surveillance and response World Health Organization, 2010.
18. Punga V. V., Jakubowiak W. M., Danilova I. D., Somova T. R., Volchenkov G. V., Kazionnyy B. Y. et al. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2009. - № 13. - P. 1309-1312. PMID: 19793439.
19. Salman H., Rusch-Gerdes S., MGIT Procedure Manual For BACTEC™ MGIT 960™ TB System. 2006.
20. Tang S., Tan S., Yao L., Li F., Li L., Guo X. et al. (2013) Risk Factors for Poor Treatment Outcomes in Patients with MDR-TB and XDR-TB in China: Retrospective Multi-Center Investigation // *PLoS ONE*. - Vol. 8, № 12. - P. e82943. doi: 10.1371/journal.pone.0082943 PMID: 24349402.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.*

Елисеев Платон Иванович
*научный сотрудник.
E-mail: pediatrics@yandex.ru*

Марьяндышев Андрей Олегович
*профессор.
E-mail: maryandyshov@mail.ru*

Детьен Анна
*Международный союз борьбы с туберкулезом
и заболеваниями легких,
специалист по здравоохранению.
Франция, Париж.
E-mail: anne.detjen@gmail.com*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000*

Platon I. Eliseev
*Researcher.
Email: pediatrics@yandex.ru*

Andrey O. Maryandyshov
*Professor.
Email: maryandyshov@mail.ru*

Anna Detjen
*International Union against Tuberculosis
and Lung Diseases,
Healthcare Specialist.
Paris, France.
Email: anne.detjen@gmail.com*

*Ливерпульская школа тропической медицины,
Великобритания, Ливерпуль.*

Дэйкомб Рассел

старший научный сотрудник,

E-mail: russell.dacombe@liverpool.ac.uk

Сквайер Стефен Бертел

профессор.

E-mail: S.B.Squire@liverpool.ac.uk

Филлипс Патрик

*Клинический научный центр Совета медицинских
исследований,*

старший статистик.

Великобритания, Лондон.

E-mail: patrick.phillips@ucl.ac.uk

*Liverpool School of Tropical Medicine,
Liverpool, United Kingdom.*

Russel Dacombe

Senior Researcher.

Email: russell.dacombe@liverpool.ac.uk

Stephen Bertel Squire

Professor.

Email: S.B.Squire@liverpool.ac.uk

Dr. Patrick Phillips

Senior Statistician,

MRC Clinical Trials Unit at UCL,

London, United Kingdom.

London, United Kingdom.

Email: patrick.phillips@ucl.ac.uk

Поступила 14.12.2020

Submitted as of 14.12.2020



Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями

Э. В. КЕСПЛЕРИ, О. С. ПОЛУНИНА, А. Х. АХМИНЕЕВА, Е. А. ПОЛУНИНА, П. Н. ВОРОНИНА

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Астрахань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и у пациентов только с ХОБЛ, учитывая особенности проявления ХОБЛ (степень тяжести симптомов и риска обострений).

Материалы и методы. Обследовано 144 человека, которые разделены на группы: группа «ИМ + ХОБЛ» – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (60 пациентов), группа «ХОБЛ» – пациенты с ХОБЛ (54 пациента) и группа «ЗД» – соматически здоровые лица (30 человек). Распределение пациентов на подгруппы (А, В, С, D) проводилось в соответствии с классификацией GOLD от 2019 г. Определение содержания уровня белка Клото в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлен статистически значимо более низкий уровень белка Клото у пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» по сравнению с группой «ХОБЛ» и здоровыми лицами. У пациентов в подгруппах с выраженными симптомами (В и D) как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в подгруппах с невыраженными симптомами (А и С). Среди пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» в подгруппах А, В, С, D уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов соответствующих подгрупп в группе «ХОБЛ». Самый низкий уровень белка Клото был выявлен в группах «ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ» у пациентов подгруппы D, то есть у пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ. Полученные данные подтвердились результатами корреляционного анализа.

Выявлено, что в группах «ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ» уровень белка Клото имеет отрицательные взаимосвязи как с выраженностью симптомов, так и с числом обострений ХОБЛ. Сила взаимосвязей была самой большей между уровнем белка Клото и показателями, характеризующими выраженность симптомов ХОБЛ.

Ключевые слова: белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, фенотип, коморбидная патология

Для цитирования: Кесплери Э. В., Полунина О. С., Ахминеева А. Х., Полунина Е. А., Воронина П. Н. Анализ уровня белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с разными проявлениями // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 27-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32>

Analysis of Klotho Protein Level in Patients with Myocardial Infarction and Concurrent Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Different Manifestations

E. V. KESPLERI, O. S. POLUNINA, A.KH. AKHMINEEVA, E. A. POLUNINA, P. N. VORONINA

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare the level of Klotho protein in patients with myocardial infarction (MI) and concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and patients with COPD only with consideration of specific manifestations of COPD (severity of symptoms and risk of exacerbations).

Subjects and Methods. 144 patients were examined and divided into the following groups: MI + COPD Group – patients with MI and concurrent COPD (60 patients), COPD Group – patients with COPD (54 patients) and HI Group – somatically healthy individuals (30 people). The patients were divided into subgroups (A, B, C, D) according to the GOLD 2019 classification. Enzyme immunoassay was used to test the level of Klotho.

Results. A statistically significant lower level of Klotho was detected in patients in MI + COPD Group compared to COPD Group and healthy individuals. Patients in the subgroups with severe symptoms (B and D) in both the COPD and MI + COPD Groups had statistically significantly lower levels of Klotho compared to those in the subgroups with no symptoms (A and C). Among patients with MI + COPD in subgroups A, B, C, D, the Klotho level was statistically significantly lower versus the patients of the corresponding subgroups in COPD Group. The lowest level of Klotho was detected in MI + COPD and COPD Groups in patients of subgroup D, that was in patients with severe symptoms and frequent exacerbations of COPD. The data obtained were confirmed by correlation analysis results.

It was found that in MI + COPD and COPD Groups, the level of Klotho had a negative correlation with both the severity of symptoms and number of COPD exacerbations. Correlations were the strongest between the level of Klotho and parameters characterizing the severity of COPD symptoms.

Key words: Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, phenotype, comorbidity

For citations: Kespleri E.V., Polunina O.S., Akhmineeva A.Kh., Polunina E.A., Voronina P.N. Analysis of Klotho protein level in patients with myocardial infarction and concurrent chronic obstructive pulmonary disease with different manifestations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 27-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-27-32>

Для корреспонденции:

Кесплери Элина Валерьевна
E-mail: kespleri.elina@mail.ru

Correspondence:

Elina V. Kespleri
Email: kespleri.elina@mail.ru

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин смерти среди взрослого населения в мире

[8, 14, 15]. При этом наличие коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ встречается практически у каждого второго пациента [1, 4].

Важно отметить, что и сама ХОБЛ является «плацдармом» для развития и прогрессирования ряда заболеваний в связи с широким спектром внелегочных проявлений, наличием общих взаимно отягощающих механизмов и общих факторов риска, что делает данную проблему междисциплинарной [6, 7].

Наиболее часто в качестве коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ регистрируется ишемическая болезнь сердца, в частности инфаркт миокарда (ИМ) [2, 3].

Одним из перспективных, активно изучаемых в настоящее время прогностических маркеров как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ХОБЛ является белок Клото. Доказано, что белок Клото обладает мощной биологической активностью и изменение его уровня отражает выраженность целого ряда патологических процессов, таких как воспаление, апоптоз, оксидативный стресс, которые, как известно, лежат в основе патогенеза как ХОБЛ, так и ИМ [5, 13].

В своем исследовании M. Ramez et al. (2019) установили, что кратковременная аэробная тренировка способствует кардиопротекции и уменьшает размер инфаркта за счет увеличения уровня белка Клото [17]. Ранее в своем исследовании R. S. Paula et al. пришли к выводу, что увеличение уровня белка Клото у лиц после ИМ может отражать компенсационный механизм для предотвращения патологической гипертрофии миокарда [16]. Также доказано, что уровень белка Клото имеет взаимосвязи с высоким сердечно-сосудистым риском у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и прогрессированием атеросклероза [15].

По результатам исследования Gao W. и Li L. et al., уменьшение уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ способствует снижению защиты легких человека от окислительного и хронического повреждения и воспаления, таким образом ускоряя развитие и прогрессирование ХОБЛ [10, 12]. В ряде исследований выявлены взаимосвязи между изменением уровня белка Клото с основным фактором риска ХОБЛ – табакокурением, а также со спирометрическими показателями [18].

Цель исследования: сравнить уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ и у пациентов

только с ХОБЛ, учитывая особенности течения ХОБЛ (степень тяжести симптомов и риска обострений).

Материалы и методы

Обследованы три группы мужчин: 60 пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ – группа «ИМ + ХОБЛ», 54 пациента с ХОБЛ – «ХОБЛ» и 30 соматически здоровых лиц – «ЗД».

Пациенты из группы «ИМ + ХОБЛ» получали лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Пациенты из группы «ХОБЛ» находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных». Верификация диагнозов и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

Критериями включения в группу «ИМ + ХОБЛ» служили: наличие документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии, сывороточными маркерами некроза; верифицированный диагноз ХОБЛ; возраст обследуемых до 60 лет. Критериями исключения были: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования.

Критериями включения в группу «ХОБЛ» были верифицированный диагноз ХОБЛ; возраст обследуемых до 60 лет.

В обеих группах («ИМ + ХОБЛ» и «ХОБЛ») критериями невключения являлись: ХОБЛ крайней тяжелой степени; терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); неконтролируемая артериальная гипертензия; гипокалиемия; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология.

Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

В качестве группы «ЗД» обследованы соматически здоровые лица мужского пола ($n = 30$), кото-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов

Table 1. Clinical parameters and medical history of the groups

Показатель	Группа «ХОБЛ», $n = 54$	Группа «ИМ + ХОБЛ», $n = 60$	Критический уровень статистической значимости
Возраст, лет	55 [47; 59]	57 [48; 59]	$p = 0,080$
Длительность ХОБЛ, лет	18,5 [3; 25]	25 [8; 28]	$p < 0,001$
Индекс курения, пачки/лет	31,3 [15,5; 38,2]	34,7 [19,9; 41,1]	$p = 0,002$
Степень тяжести бронхообструкции по GOLD II (ОФВ ₁ , 50-79%) III (ОФВ ₁ , 30-49%)	39 (72%) 15 (28%)	22 (37%) 38 (63%)	$\chi^2 = 4,38; df = 1; p = 0,036$ $\chi^2 = 5,42; df = 1; p = 0,019$

Примечание: данные представлены в виде Ме [P5; P95] или абсолютных значений и процента в группе. При сравнении количественных данных использовали критерий U Манна – Уитни. При сравнении качественных данных применяли критерий χ^2 Пирсона, p – уровень статистической значимости различий между группами

рые были сопоставимы по возрасту с пациентами исследуемых групп.

Распределение пациентов на подгруппы проводилось в соответствии с классификацией GOLD от 2019 г. [11]. В зависимости от степени тяжести симптомов (CAT-тест (COPD Assessment Test), выраженности одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и риска обострений ХОБЛ выделяли 4 подгруппы пациентов: А – с невыраженными симптомами и редкими

обострениями, В – с выраженными симптомами и редкими обострениями, С – с невыраженными симптомами с частыми обострениями и D – с выраженными симптомами и частыми обострениями.

В табл. 2 представлены результаты сопоставления частоты пациентов подгрупп А, В, С, D в каждой группе пациентов.

Как следует из табл. 2, наиболее часто среди группы «ХОБЛ» встречались пациенты подгруппы В (лица с выраженными симптомами и редкими обо-

Таблица 2. Число пациентов подгрупп А, В, С, D в группах пациентов

Table 2. The number of patients in subgroups A, B, C, D of the groups

Подгруппа	Группа «ХОБЛ», n = 54, абс. (%)	χ^2 ; df; p_1	Группа «ИМ + ХОБЛ», n = 60, абс. (%)
A	11 (20%)	χ^2 с п. Йетса = 1,78; df = 1; $p_1 = 0,182$	5 (8%)
B	16 (30%)	χ^2 с п. Йетса = 3,79; df = 1; $p_1 = 0,052$	6 (10%)
C	15 (28%)	$\chi^2 = 0,52$; df = 1; $p_1 = 0,469$	22 (37%)
D	12 (22%)	$\chi^2 = 3,26$; df = 1; $p_1 = 0,071$	27 (45%)

Примечание: статистически значимая разница – при уровне $p_{\chi^2} \leq 0,05$

стрениями) и С (невыраженными симптомами и частыми обострениями). Среди пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» наиболее часто встречались лица подгруппы D (с выраженными симптомами и частыми обострениями). При этом между группами «ХОБЛ» и «ИМ + ХОБЛ» не выявлено статистически значимых различий по частоте пациентов, принадлежащих к подгруппам А, В, С и D, то есть группы сравнимы по критериям, предусмотренным при разделении на подгруппы.

Исследование соответствует положениям Хельсинской декларации. Клиническое исследование одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 15.11.2018 г., протокол № 9). От всех обследуемых лиц получено письменное согласие на участие в исследовании.

Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (Uscn Life Science Inc. Wuhan. Каталожный номер, согласно прилагаемой инструкции, E97757Hu).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 12.0. Данные представлены в виде медианы и процентилей Me [P5; P95]; для качественных признаков – в виде абсолютных значений и % встречаемости в группе. При сравнении количественных данных использовали критерий U Манна – Уитни, при сравнении качественных данных – критерий χ^2 Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в 3 группах и более применяли критерий Краскела – Уоллиса. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень статистической значимости p для коэффициента Спирмена (r) принимался равным 0,05. Критический уровень статистической

значимости при сравнении трех независимых групп и более рассчитывался по формуле: $p = 1 - 0,95^{1/n}$, где n – количество проводимых сравнений.

Результаты исследования

В группе пациентов «ХОБЛ» уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в группе «ЗД» ($p < 0,001$). При этом в группе пациентов «ИМ + ХОБЛ» уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов «ХОБЛ» ($p < 0,001$) и, соответственно, в группе «ЗД» ($p < 0,001$) (табл. 3).

Далее проанализировано значение уровня белка Клото у пациентов группы «ХОБЛ» и группы «ИМ + ХОБЛ» в зависимости от принадлежности к подгруппам (А, В, С, D). Установлено, уровень белка Клото был ниже во всех подгруппах у пациентов группы «ИМ + ХОБЛ» по сравнению с таковыми группы «ХОБЛ» и был статистически значимо ниже

Таблица 3. Уровень белка Клото (нг/мл) в исследуемых группах

Table 3. Klotho level (ng/ml) in the groups

Группы	Уровень белка Клото (нг/мл) Me [P5; P95]
Здоровые «ЗД», n = 30	0,86 [0,79; 0,98]
«ХОБЛ», n = 54	0,42 [0,34; 0,53] $p_1 < 0,001$;
«ИМ + ХОБЛ», n = 60	0,3 [0,17; 0,45] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с группой «ЗД»; p_2 – по сравнению с группой «ХОБЛ». Значение критерия Краскела – Уоллиса $\chi^2 = 90,37$; df = 2; $p < 0,0001$. Критический уровень статистической значимости для попарных сравнений составил $p = 0,017$

по подгруппам А и С (табл. 4). Уровень белка Клото в подгруппе D был статистически значимо самым низким среди подгрупп как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ».

Таблица 4. Уровень белка Клото (нг/мл) в подгруппах А, В, С, D по группам

Table 4. The value of Klotho level (ng/ml) in subgroups A, B, C, D by groups

Подгруппа	Группа «ХОБЛ», n = 54 Me [P5; P95]	Группа «ИМ + ХОБЛ», n = 60 Me [P5; P95]
A	0,48 [0,40; 0,53]	0,37 [0,31; 0,45] $p_1 = 0,003$
B	0,4 [0,37; 0,47] $p_2 = 0,043$	0,28 [0,23; 0,37] $p_1 < 0,001; p_2 = 0,021$
C	0,45 [0,4; 0,5] $p_2 = 0,421;$ $p_3 = 0,116$	0,31 [0,27; 0,41] $p_1 < 0,001; p_2 = 0,047;$ $p_3 = 0,025$
D	0,38 [0,34; 0,43] $p_2 = 0,002; p_3 = 0,051;$ $p_4 = 0,003$	0,21 [0,17; 0,27] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001;$ $p_3 = 0,021; p_4 = 0,001$

Примечание: уровень статистической значимости различий: p_1 – с одноименной подгруппой в группе «ХОБЛ»; p_2 – с подгруппой А своей группы; p_3 – с подгруппой В своей группы; p_4 – с подгруппой С своей группы; значение критерия Краскела – Уоллиса $\chi^2 = 25,12; df = 2; p < 0,0001$. Критический уровень статистической значимости для попарных сравнений составил $p = 0,05$

При этом как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» самое низкое значение уровня белка Клото определялось у пациентов подгруппы D.

Далее выполнен корреляционный анализ между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ (количеством баллов в САТ-тесте, выраженностью одышки по шкале mMRC), числом обострений в год, по результатам которого как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» выявлены отрицательные, статистически значимые корреляции разной силы (табл. 5).

Как видно из табл. 5, взаимосвязи большей силы установлены между уровнем белка Клото и выраженностью симптомов ХОБЛ в группе «ИМ + ХОБЛ» по сравнению с группой «ХОБЛ», такая же ситуация наблюдалась в отношении показателя числа обострений ХОБЛ в год, в том числе потребовавших госпитализации пациента.

Заключение

В проведенном исследовании выявлен статистически значимо более низкий уровень белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХОБЛ и с соматически здоровыми лицами. Снижение уровня белка Клото при коморбидной патологии отражает потенцирование таких

Таблица 5. Значение коэффициентов корреляции Спирмена между уровнем белка Клото, выраженностью симптомов и частотой обострений ХОБЛ в группах пациентов

Table 5. The value of Spearman's correlation coefficients between Klotho level, severity of symptoms and frequency of COPD exacerbations in the groups

Показатели, характеризующие выраженность симптомов и частоту обострений ХОБЛ	Группа «ХОБЛ», n = 54	Группа «ИМ + ХОБЛ», n = 60
САТ-тест, баллы	$r = -0,51;$ $p < 0,001$	$r = -0,67;$ $p < 0,001$
mMRC, баллы	$r = -0,47;$ $p = 0,002$	$r = -0,53;$ $p < 0,001$
Число обострений ХОБЛ в год, n	$r = -0,34;$ $p = 0,021$	$r = -0,60;$ $p < 0,001$
Число обострений ХОБЛ в год, потребовавших госпитализации, n	$r = -0,28;$ $p = 0,042$	$r = -0,75;$ $p < 0,001$

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции Спирмена

патологических механизмов, как воспаление, оксидативный стресс, апоптоз и дисфункция эндотелия, реализуемых как при ХОБЛ, так и при ИМ. Ранее были сделаны предположения о протективной роли продукции белка Клото в кардиомиоцитах при ишемическом повреждении и связи уменьшения экспрессии данного белка с увеличением сердечно-сосудистого риска [9, 13].

У пациентов в подгруппах с выраженными симптомами (В и D) как в группе «ХОБЛ», так и в группе «ИМ + ХОБЛ» уровень белка Клото был ниже, чем в подгруппах с невыраженными симптомами (А и С). Снижение уровня белка Клото в подгруппах с частыми обострениями (С и D) по сравнению с подгруппами (А и В) с редкими обострениями прослеживалось только в группе больных «ИМ + ХОБЛ», а в группе больных «ХОБЛ» различия были статистически незначимы. Полученные данные подтверждались результатами корреляционного анализа, по данным которого взаимосвязи большей силы выявлены между показателями, характеризующими выраженность симптомов ХОБЛ и уровнем белка Клото, чем с числом обострений ХОБЛ в год, в том числе потребовавших госпитализации как у пациентов группы «ХОБЛ», так и у пациентов группы «ИМ + ХОБЛ». Это свидетельствует о вовлечении белка Клото в патогенез ХОБЛ и связи снижения уровня данного белка с нарастанием выраженности клинической симптоматики.

Самый низкий уровень белка Клото выявлен у пациентов подгруппы D, то есть у пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ как в группе «ИМ + ХОБЛ», так и в группе «ХОБЛ».

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. Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // Кардиология. - 2019. - № 59 (8S). - С. 24-36.
2. Димова Е. А., Меньшикова И. Г. Особенности течения острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень. - 2017. - № 66. - С. 18-21.
3. Зафираки В. К., Намитокоев А. М., Космачева Е. Д., Ромашок Н. Ф. Аритмии сердца в острый период инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 5 (140). - С. 98-102.
4. Кушникова И. П., Граудина В. Е. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-патогенетические особенности и диагностика // Вестник СурГУ. Медицина. - 2019. - № 1 (39). - С. 8-13.
5. Нестерова А. А., Глинка Е. Ю., Тюренок И. Н., Перфилова В. Н. Белок Клото - универсальный регулятор физиологических процессов в организме // Успехи физиологических наук. - 2020. - № 51 (2). - С. 88-104.
6. Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Шкатова Я. С. Объективная оценка кашля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2019. - № 18 (3). - С. 18-25.
7. Прокофьева Т. В., Липницкая Е. А., Кузьмичев Б. Ю., Полунина О. С., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда // Туб. и болезни легких. - 2019. - № 97 (10). - С. 12-18.
8. Biener A. I., Decker S. L., Rohde F. Prevalence and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States // JAMA. - 2019. - Vol. 322, № 7. - P. 602.
9. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T. M., Romano C., Agrawal P. R., Chen-Scarabelli C., Knight R., Saravolatz L., Narula J., Ferrari-Vivaldi M., Flati V., Assanelli D., Dioguardi F. S. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease // J. Geriatric Cardiol. - 2016. - Vol. 13, № 8. - P. 701-711.
10. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C. H., Barnes P. J., Adcock I. M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury // Clin. Sci. (Lond). - 2015. - Vol. 129, № 12. - P. 1011-1023.
11. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // Global Initiatives. Chronic Obstructive Lung Disease. - 2019. - P. 139.
12. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // J. Biol. Chem. - 2015. - Vol. 290, № 46. - P. 27890-27900.
13. Lim K., Halim A., Lu T. S., Ashworth A., Chong I. Klotho: A major shareholder in vascular aging enterprises // Int. J. Mol. Sci. - 2019. - Vol. 20, № 18. - P. 4637.
14. Mathers C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. - 2006. - Vol. 3, № 11. - P. e442.
15. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases // Biomed. Res. Int. - 2018. - Vol. 8. - P. 1-17.
16. Paula R. S., Souza V. C., Machado-Silva W., Almeida B. R. S., Daros A. C., Gomes L., Ferreira A. P., Brito C. J., Cordova C., Moraes C. F., Otavio T., Nobrega O. T. Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults // Clinics (Sao Paulo). - 2016. - Vol. 71, № 12. - P. 725-732.
17. Ramez M., Maral R., Rajabi H., Ramezani F., Naderi N., Darbandi-Azar A., Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. // BMC Cardiovasc. Disord. - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 118.
18. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease // Lung. - 2016. - Vol. 194, № 3. - P. 345-351.

REFERENCES

1. Aysanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologia*, 2019, no. 59 (8S), pp. 24-36. (In Russ.)
2. Dimova E.A., Menshikova I.G. Specific course of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten*, 2017, no. 66, pp. 18-21. (In Russ.)
3. Zafiraki V.K., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D., Romashok N.F. Cardiac arrhythmias during acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskiy Nauchny Meditsinskiy Vestnik*, 2013, no. 5 (140), pp. 98-102. (In Russ.)
4. Kushnikova I.P., Graudina V.E. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathogenetic specific parameters and diagnosis. *Vestnik SurGU, Meditsina*, 2019, no. 1 (39), pp. 8-13. (In Russ.)
5. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. Protein Klotho as a universal regulator of physiological processes in the body. *Uspekhii Fiziologicheskikh Nauk*, 2020, no. 51 (2), pp. 88-104. (In Russ.)
6. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Shkatova Ya.S. The objective evaluation of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Sistemnyy Analiz i Upravlenie V Biomeditsinskikh Sistemakh*, 2019, no. 18 (3), pp. 18-25. (In Russ.)
7. Prokofieva T.V., Lipnitskaya E.A., Kuz'michev B.Yu., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunina E.A. The effect of chronic obstructive pulmonary disease on the level of homocysteinemia and the condition of coronary vessels in patients with myocardial infarction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 97 (10), pp. 12-18. (In Russ.)
8. Biener A.I., Decker S.L., Rohde F. Prevalence and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States. *JAMA*, 2019, vol. 322, no. 7, pp. 602.
9. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C., Knight R., Saravolatz L., Narula J., Ferrari-Vivaldi M., Flati V., Assanelli D., Dioguardi F.S. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Geriatric Cardiol.*, 2016, vol. 13, no. 8, pp. 701-711.
10. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin. Sci. (Lond)*, 2015, vol. 129, no. 12, pp. 1011-1023.
11. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global Initiatives. Chronic Obstructive Lung Disease*, 2019, pp. 139.
12. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 46, pp. 27890-27900.
13. Lim K., Halim A., Lu T.S., Ashworth A., Chong I. Klotho: A major shareholder in vascular aging enterprises. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 18, pp. 4637.
14. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 2006, vol. 3, no. 11, pp. e442.
15. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.*, 2018, vol. 8, pp. 1-17.
16. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Cordova C., Moraes C.F., Otavio T., Nobrega O.T. Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, vol. 71, no. 12, pp. 725-732.
17. Ramez M., Maral R., Rajabi H., Ramezani F., Naderi N., Darbandi-Azar A., Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 118.
18. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345-351.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ,
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.
Тел.: + 7 (8512) 52-41-43.

Кесплери Элина Валерьевна

руководитель сектора первичной аккредитации
Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного
центра.

E-mail: kespleri.elina@mail.ru

ORCID ID 0000-0001-9322-3825

Полунина Ольга Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой внутренних болезней
педиатрического факультета.

E-mail: admed@yandex.ru

ORCID ID 0000-0001-8299-6582

Ахминеева Азиза Халиловна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой профилактической медицины
и здорового образа жизни.

E-mail: aaziza@mail.ru

ORCID ID 0000-0002-9768-4423

Полунина Екатерина Андреевна

доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних
болезней педиатрического факультета.

E-mail: gilti2@yandex.ru

ORCID ID 0000-0002-3679-432X

Воронина Полина Николаевна

студентка 3-го курса
лечебного факультета.

E-mail: polina.voronina.00@mail.ru

ORCID ID 0000-0002-1684-9530

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Astrakhan State Medical University,
121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000.
Phone: + 7 (8512) 52-41-43.

Elina V. Kespleri

Head of Primary Accreditation Sector
of Multidisciplinary Accreditation
and Simulation Center.

Email: kespleri.elina@mail.ru

ORCID ID 0000-0001-9322-3825

Olga S. Polunina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of of Internal Medicine Department,
Pediatric Faculty.

Email: admed@yandex.ru

ORCID ID 0000-0001-8299-6582

Aziza Kh. Akhmineeva

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Department of Preventive Medicine
and Healthy Lifestyle.

Email: aaziza@mail.ru

ORCID ID 0000-0002-9768-4423

Ekaterina A. Polunina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Internal
Medicine Department, Pediatric Faculty.

Email: gilti2@yandex.ru

ORCID ID 0000-0002-3679-432X

Polina N. Voronina

Student of the 3rd Year of Training,
General Medicine Department.

Email: polina.voronina.00@mail.ru

ORCID ID 0000-0002-1684-9530

Поступила 03.12.2020

Submitted as of 03.12.2020



Дифференцированные подходы к химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулеза с устойчивостью к изониазиду*

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, С. С. СТЕРЛИКОВА¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка результатов дифференцированных подходов к химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулеза с устойчивостью к изониазиду.

Материалы и методы. В исследование включено 57 детей 2-12 лет (медиана возраста 8 лет) с активным туберкулезом органов дыхания, получавших только консервативную терапию. Все из очагов туберкулеза с устойчивостью к изониазиду. Выделено 2 группы пациентов. Первая группа – лечение по II стандартному режиму химиотерапии: 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП) в интенсивную фазу и 4 ПТП в фазу продолжения (5 ПТП/4 ПТП) при распространенных процессах (25 чел.); вторая группа – 32 чел., получавшие индивидуализированные режимы: 4 ПТП/3 ПТП при ограниченных процессах (14 чел.); 3 ПТП на протяжении всего курса химиотерапии при «малых формах» (18 чел.). Комбинацию ПТП во всех случаях формировали с учетом сохраненной чувствительности МБТ у источника инфекции.

Результаты. Результаты лечения у всех детей оценены как «эффективный курс химиотерапии». Интенсивная фаза химиотерапии составила в 1-й группе $4,2 \pm 0,3$ мес., во 2-й группе – $2,8 \pm 0,2$ мес., $p < 0,05$. Общий курс химиотерапии в 1-й группе – $9,9 \pm 0,3$ мес., во 2-й группе – $6,8 \pm 0,2$ мес., $p_1 < 0,05$.

Заключение. Использование индивидуализированных режимов химиотерапии туберкулеза, заключающихся в уменьшении количества препаратов и в сокращении сроков лечения, не снижает эффективность химиотерапии туберкулеза органов дыхания при ограниченных процессах и «малых формах» у детей из очагов туберкулеза с устойчивостью к изониазиду.

Ключевые слова: дети, туберкулез, очаги инфекции, устойчивость к изониазиду, химиотерапия

Для цитирования: Губкина М. Ф., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю. Дифференцированные подходы к химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулеза с устойчивостью к изониазиду // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 33-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-33-39>

Differentiated Approaches to Chemotherapy of Respiratory Tuberculosis in Children Exposed to Isoniazid Resistant Tuberculosis*

M. F. GUBKINA^{1,2}, I. YU. PETRAKOVA¹, N. V. YUKHIMENKO¹, S. S. STERLIKOVA¹, YU. YU. KHOKHLOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: evaluation of the results of differentiated approaches to chemotherapy of respiratory tuberculosis in children exposed to isoniazid resistant tuberculosis.

Subjects and Methods. 57 children aged 2-12 years were enrolled in the study (the median age made 8 years) all children suffered from active respiratory tuberculosis and received conservative therapy only. All children were exposed to isoniazid resistant tuberculosis. Patients were divided into two groups. Group 1 received standard chemotherapy regimen 2: 5 anti-tuberculosis drugs (TB drugs) in the intensive phase and 4 TB drugs in the continuation phase (5 TB drugs/4 TB drugs) for disseminated processes (25 patients); Group 2 – 32 patients who received individualized regimens: 4 TB drugs/3 TB drugs for the limited disease (14 patients); 3 TB drugs for the whole course of chemotherapy for minor forms (18 patients). The combination of TB drugs was based on the susceptibility of the index case.

Results. Treatment outcomes in all children were classified as effective treatment. The intensive phase of chemotherapy made 4.2 ± 0.3 months in Group 1 and 2.8 ± 0.2 months in Group 2, $p_1 < 0.05$. The total duration of chemotherapy in Group 1 made 9.9 ± 0.3 months, and in Group 2 was 6.8 ± 0.2 months, $p_1 < 0.05$.

Conclusion. The use of individual regimens of anti-tuberculosis chemotherapy consisting of the fewer number of drugs and with a shorter duration of treatment, does not impair effectiveness of chemotherapy of respiratory tuberculosis in case of the limited disease and minor lesions in children exposed to isoniazid resistant tuberculosis.

Key words: children, tuberculosis, foci of infection, isoniazid resistance, chemotherapy

For citations: Gubkina M.F., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu. Differentiated approaches to chemotherapy of respiratory tuberculosis in children exposed to isoniazid resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 33-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-33-39>

Для корреспонденции:

Юхименко Наталья Валентиновна
E-mail: disstub@gmail.com

Correspondence:

Natalya V. Yukhimenko
Email: disstub@gmail.com

*Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК АААА-А16-11611150009-0 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

*This research was performed as a part of research activities of CTRI RK АААА16-11611150009-0 on Personalized Approaches to Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents

Случаи заболевания туберкулезом, вызванным штаммами *M. tuberculosis* (МБТ) с чувствительностью к рифампицину и устойчивостью к изониазиду, требуют специального подхода, так как из схемы лечения выпадает один из самых активных противотуберкулезных препаратов (ПТП) – изониазид, что приводит к снижению эффективности химиотерапии (ХТ) [3]. Исходная устойчивость к изониазиду у взрослых больных туберкулезом легких является одним из факторов риска неблагоприятных отдаленных результатов лечения и формирования приобретенной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя [1]. Во избежание столь нежелательных последствий, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2018 г.) и Российским клиническим рекомендациям (2020 г.), для лечения больных с изониазид-резистентным туберкулезом используют специальный режим химиотерапии (II РХТ) [5, 7]. Это положение распространяется и на детей, заболевших в изониазид-устойчивом очаге инфекции [6].

В то же время туберкулез у детей чаще сопровождается поражением внутригрудных лимфатических узлов, а не легочной ткани, что находит свое отражение в особенностях течения туберкулезного процесса у детей: преимущественно малосимптомное течение болезни, редкое бактериовыделение, значительная доля ограниченных процессов, вплоть до минимальных проявлений, выявляемых лишь при компьютерной томографии органов грудной клетки – «малые формы» туберкулеза. Эти особенности приводят к тому, что заболевание обнаруживается в период заживления специфического воспаления – в фазе уплотнения и кальцинации.

Целый ряд исследований показал возможность применения дифференцированных подходов к назначению ХТ туберкулеза у детей из очагов инфекции. Доказано, что отклонение от стандартных РХТ в виде уменьшения количества ПТП и сокращения сроков лечения при ограниченных процессах и «малых формах» туберкулеза не снижает эффективность ХТ у детей из очагов не только с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, но и при наличии МЛУ возбудителя у источника инфекции [2, 4].

Вопрос эффективности ХТ туберкулеза у детей из изониазид-резистентных очагов инфекции не нашел отражения в литературе последних лет.

Цель исследования: оценка результатов дифференцированных подходов к ХТ туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулеза с устойчивостью к изониазиду.

Материалы и методы

В исследование включено 57 детей с активным туберкулезом органов дыхания, получавших только консервативную терапию, все из очагов туберку-

леза, где у источника была устойчивость МБТ к изониазиду. Возраст детей от 2 до 12 лет (медиана возраста – 8 лет), мальчиков было 25 чел., девочек – 27 чел. Монорезистентность к изониазиду составила 47,4% (27 чел.), полирезистентность – 52,6% (30 чел.). Устойчивость к 2 ПТП наблюдалась у 17 чел.: HS – 16 чел., HPto – 1 чел. Устойчивость к 3 ПТП – 6 чел.: HSE – 2 чел., HPtoPAS – 4 чел. Устойчивость к 4 ПТП – 7 чел.: HSEHPto – 4 чел., HSPtoPAS – 3 чел.

ХТ проводили как по II стандартному РХТ, так и по индивидуализированным режимам. Распределение пациентов на группы происходило на основании предварительной оценки степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка в соответствии с разработанными в клинике критериями (патент на изобретение № 2694201 от 09.07.2019 г. «Способ дифференцированной оценки степени распространенности патологического процесса у детей с первичными формами туберкулеза»). Выделено две группы:

- 1-я группа (25 чел.) – лечение по II стандартному РХТ при распространенных и осложненных процессах: 5 ПТП в интенсивную фазу / 4 ПТП в фазу продолжения лечения;
- 2-я группа (32 чел.) – индивидуализированные РХТ:
 - а) при ограниченных процессах (14 чел.) по схеме 4 ПТП в интенсивную фазу / 3 ПТП в фазу продолжения;
 - б) при «малых формах» туберкулеза (18 чел.) по схеме ПТП на протяжении всего курса ХТ (без выделения интенсивной фазы).

Комбинацию ПТП во всех случаях формировали с учетом сохраненной чувствительности МБТ у источника инфекции. В 1-й группе основу комбинации составляли 4 ПТП: рифампицин, пипразинамид, левофлоксацин, амикацин (RZLfxAm), пятым препаратом у 22 чел. назначен этамбутол (E), у 3 чел. – аминосалициловая кислота (PAS). Во 2-й группе основу комбинации составляли 3 ПТП: RZE, которая применялась у 29 чел., в том числе у 17 чел. при «малых формах». Еще у 1 пациента с «малой формой» вместо этамбутола назначен протионамид (Pto). При ограниченных процессах у 10 чел. к комбинации RZE четвертым препаратом назначен левофлоксацин, у 2 чел. протионамид, по 1 чел. получали следующие комбинации препаратов: RZLfxPAS, RZLfxPto.

Эффективность проводимой ХТ оценивали по данным клинического наблюдения за пациентами (сроки купирования симптомов интоксикации), лабораторных критериев (нормализация анализа крови), данным рентгенологического контроля (компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) проводили 1 раз в 2-3 мес.).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) для четырехпольных и произвольных таблиц,

t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При том что основной клинической формой в обеих группах был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов: 1-я группа – 68,0% (17 чел.), 2-я группа – 56,3% (18 чел.), изучаемые группы различались по структуре клинических форм, $\chi^2 = 18,786$, $p < 0,05$. В 1-ю группу включены пациенты с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких (24,0 и 4,0% соответственно), во 2-ю группу – с очаговым туберкулезом (37,5%). Первичный туберкулезный комплекс в 1-й группе составил 4,0%, во 2-й группе – 6,2%.

Осложнения туберкулезного процесса наблюдались только в 1-й группе, составили 28,0% и были представлены распадом легочной ткани у 5 чел., бронхолегочным поражением у 2 чел. Также в 1-й группе у 4 детей отмечалось бактериовыделение и определена лекарственная устойчивость к изониазиду у 2 чел., к изониазиду и стрептомицину – у 2 чел. Отмечено полное совпадение с лекарственной устойчивостью у источника инфекции.

Различались группы и по характеру морфологических изменений: в 1-й группе преобладали процессы в фазе инфильтрации (80,0%), во 2-й группе – процессы в фазе уплотнения и кальцинации (75,0%), $\chi^2 = 16,988$, критическое значение $\chi^2 = 12,28$, $p < 0,05$.

Проведена оценка эффективности используемых РХТ в группах.

Различий между группами по срокам купирования симптомов интоксикации и нормализации анализа крови не выявлено. В большинстве случаев симптомы интоксикации не определялись через 3 мес. ХТ: 1-я группа – 69,6%, 2-я группа – 85,7%, $\chi^2 = 1,947$, критическое значение $\chi^2 = 4,96$, $p > 0,05$. Нормализация гемограммы наступала через 1 мес. лечения в 1-й группе в 80,0% случаев, во 2-й группе – 76,4%, через 2 мес. – у 15,0% в 1-й группе и 11,8% во 2-й группе, изменения в анализе крови сохранялись более 2 мес. у 5,0% пациентов 1-й группы и 11,8% пациентов 2-й группы, $\chi^2 = 0,604$, критическое значение $\chi^2 = 5,991$, $p > 0,05$.

У пациентов 1-й группы (4 чел.) бактериовыделение прекратилось через 1 мес. ХТ.

При распространенных процессах (1-я группа) по данным КТ ОГК выраженная положительная динамика через 3 мес. лечения отмечена у 8 (32,0%) пациентов, у 10 (40,0%) чел. – в более поздние сроки, в 28,0% (7 чел.) случаев отмечалась медленная положительная рентгенологическая динамика. Полости распада закрылись у всех 5 пациентов в первые 3 мес. ХТ.

Во 2-й группе положительная рентгенологическая динамика отмечена у 19 (59,4%) чел., сохранялась стабильная рентгенологическая картина у

13 (40,6%) чел. При этом у пациентов с «малыми формами» (18 чел.), получающих комбинацию из 3 ПТП на протяжении всего курса лечения, в равных долях (по 50,0%) отмечалась как положительная динамика в виде нарастания кальцинации во внутригрудных лимфатических узлах к 6 мес. лечения, так и стабильная КТ ОГК. При ограниченных процессах (14 чел.) положительная динамика отмечена в 71,4% случаев (10 чел.) в виде рассасывания и уплотнения очагов в легочной ткани и нарастания кальцинации во внутригрудных лимфатических узлах через 3 мес. (5 чел.) и 6 мес. (5 чел.) ХТ, у 4 (28,6%) чел. данные КТ ОГК были стабильны.

Решение о завершении интенсивной фазы ХТ принимали по совокупности критериев: исчезновение или уменьшение симптомов интоксикации, сроки нормализации анализа крови, данные КТ ОГК.

Интенсивная фаза у пациентов 1-й группы была обоснованно более продолжительной, учитывая тяжесть процессов. Стабильная рентгенологическая картина у пациентов 2-й группы, связанная с преобладанием процессов в фазе уплотнения и кальцинации, позволяла использовать более короткие сроки интенсивной фазы лечения.

В 1-й группе продолжительность интенсивной фазы составила от 2 до 6 мес.: 2 мес. – 4 (16,0%) чел., 3 мес. – 4 (16,0%) чел., 4 мес. – 5 (20,0%) чел., 5 мес. – 7 (28,0%) чел., 6 мес. – 5 (20,0%) чел., в среднем продолжительность интенсивной фазы ХТ составила $4,2 \pm 0,3$ мес.

Во 2-й группе интенсивная фаза была проведена 14 пациентам продолжительностью от 2 до 4 мес.: 2 мес. – 6 (42,8%) чел., 3 мес. – 4 (28,6%) чел., 4 мес. – 4 (28,6%) чел., в среднем продолжительность интенсивной фазы ХТ составила $2,8 \pm 0,2$ мес., что значимо меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Группы различались и по общей продолжительности ХТ.

Общий срок ХТ в 1-й группе был от 8 до 12 мес.: 8 мес. – 7 (28,0%) чел., 9 мес. – 8 (32,0%) чел., 12 мес. – 10 (40,0%) чел., в среднем общий курс лечения составил $9,9 \pm 0,3$ мес.

Общий срок ХТ во 2-й группе был от 6 до 9 мес.: 6 мес. – 21 (65,6%) чел., 8 мес. – 6 (18,8%) чел., 9 мес. – 5 (15,6%) чел., в среднем общий курс лечения составил $6,8 \pm 0,2$ мес., что значимо меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Учитывая, что во 2-й группе одна часть пациентов (14 чел.) получали лечение с выделением интенсивной фазы ХТ (4 ПТП/3 ПТП), а другая часть (18 чел.) на протяжении всего курса ХТ получали постоянно 3 ПТП, мы сравнили продолжительность основного курса при различных вариантах индивидуализированного РХТ: при ограниченных процессах и при «малых формах». Пациенты 2-й группы с ограниченными процессами (14 чел.) получали лечение от 6 до 9 мес.: 6 мес. – 7 чел. (50,0%), 8 мес. – 2 чел. (14,3%), 9 мес. – 5 чел. (35,7%), средняя продолжительность составила $7,3 \pm 0,4$ мес. У пациен-

тов 2-й группы с «малыми формами» туберкулеза курс ХТ составил 6 мес. у 14 (77,8%) детей, 8 мес. – у 4 (22,2%) детей, средняя продолжительность лечения – $6,4 \pm 0,2$ мес., что значительно реже, чем при ограниченных процессах ($p < 0,05$).

Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие возможность применения дифференцированных подходов к формированию РХТ туберкулеза органов дыхания при различной распространенности процесса у детей из очагов с наличием лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду у источника инфекции.

Клиническое наблюдение 1. Пациент А., 6 лет. Клинический диагноз «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональных групп двусторонний в фазе инфильтрации, МБТ(-), осложненный бронхонодулярным свищом V_6 слева».

Эпидемиологический анамнез. У бабушки выявлен диссеминированный туберкулез легких, МБТ(+), лекарственная устойчивость к Н. Умерла от туберкулеза через 3 мес. после госпитализации.

Заболевание у ребенка выявлено при обследовании по контакту. При поступлении состояние средней тяжести при удовлетворительном самочувствии. Интоксикационный синдром проявлялся в виде незначительно выраженных астеноневротических реакций, в клиническом анализе крови лимфоцитоз (48%). КТ ОГК при поступлении: корни легких расширены за счет выраженной гиперплазии лимфатических узлов бронхопульмональных групп (рис. 1а). По данным бронхоскопии: слизистая видимых бронхов на всем протяжении бледно-розовая, определяется компрессионный синдром в виде расширения бифуркации трахеи и шпор долевых бронхов справа и слева, формирующийся бронхонодулярный свищ в устье бронха V_6 слева.

Проведено лечение по II стандартному РХТ. Интенсивная фаза в комбинации: RZELfxAm в течение 4 мес. При проведении аудиометрии через 4 мес. ХТ выявлена правосторонняя сенсоневральная тугоухость I степени, отменен амикацин. Фаза продолжения в комбинации: RZELfx в течение 8 мес. Общий срок ХТ – 12 мес.

Купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови отмечены через 4 мес., значительное уменьшение размеров ВГЛУ бронхопульмональных групп и закрытие бронхонодулярного свища V_6 слева наблюдались через 6 мес. ХТ.

При выписке на КТ ОГК увеличение ВГЛУ достоверно не определяется, отмечается формирование кальцината размером 2×3 мм в бронхопульмональной группе ВГЛУ слева (рис. 1б). Диагноз при выписке «туберкулез ВГЛУ бронхопульмональных групп двусторонний в фазе рассасывания, уплотнения и начинающейся кальцинации, МБТ(-)».

Клиническое наблюдение 2. Пациент А., 11 лет. Клинический диагноз «очаговый туберкулез S_4 пра-

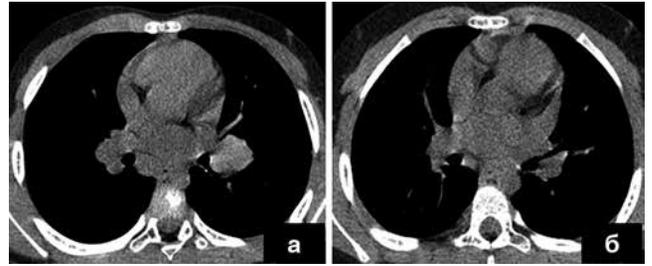


Рис. 1 а, б. КТ ОГК пациента А., 6 лет (а – до лечения, б – через 12 мес. химиотерапии). Диагноз «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональных групп двусторонний в фазе инфильтрации, МБТ(-), осложненный бронхонодулярным свищом V_6 слева».

Fig. 1 a, b. Chest CT of Patient A., 6 years old (a – before treatment, b – in 12 months of chemotherapy). Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes of bronchopulmonary groups was diagnosed, the lesions were bilateral in the phase of infiltration, the result of the sputum test was negative, the disease was complicated by bronchovascular fistula in V_6 on the left

вого и S_{10} левого легкого в фазе инфильтрации, МБТ(-)».

Эпидемиологический анамнез. На протяжении нескольких лет периодический контакт с родственником, больным туберкулезом легких, МБТ(+), лекарственная устойчивость к HPrtoPAS. Ребенок на диспансерном учете по контакту с больным туберкулезом не состоял.

Заболевание выявлено при обследовании по поводу гиперергической реакции (25 мм папула) на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). На КТ ОГК на момент выявления: в S_4 правого легкого, прилегая к междолевой плевре, определяется очаговое уплотнение без перифокальной реакции с четкими контурами размером до 4 мм, в S_{10} левого легкого единичные мелкие очаги размером 1-2 мм без перифокальной реакции, внутригрудные лимфатические узлы не увеличены (рис. 2а).

При поступлении жалобы на утомляемость, снижение аппетита. Симптомы интоксикации незначительной степени выраженности (бледность и сухость кожных покровов, эмоциональная лабильность). В анализе крови лимфоцитоз (52%).

Лечение начато по индивидуализированному РХТ (ограниченный туберкулезный процесс). Интенсивная фаза 4 ПТП в течение 3 мес.: RZELfx – 1 мес., RZEAm – 2 мес. Левофлоксацин отменен через 1 мес. в связи с развитием тендовагинита левого голеностопного сустава. Фаза продолжения 3 ПТП в течение 6 мес.: RZE. Общий срок лечения – 9 мес.

Нормализация анализа крови отмечена через 2 мес., исчезновение симптомов интоксикации через 3 мес., положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения размеров очагового уплотнения в S_4 правого легкого через 3 мес. ХТ. По данным КТ ОГК через 9 мес. отмечается появление кальцинации в очаге, расположенном в S_4 правого легкого,

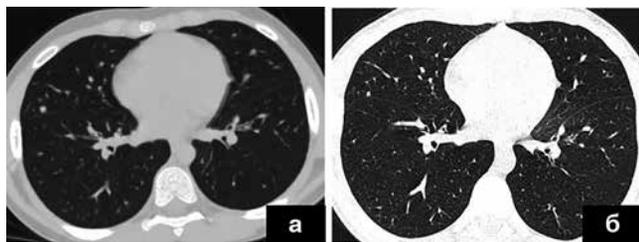


Рис. 2 а, б. КТ ОГК пациента А., 11 лет (а – до лечения, б – через 9 мес. химиотерапии). Диагноз «очаговый туберкулез С₄ правого и С₁₀ левого легкого в фазе инфильтрации, МБТ(-)»

Fig. 2 a, b. Chest CT of Patient A., 11 years old (a – before treatment, b – in 9 months of chemotherapy). Focal tuberculosis of S₄ of the right lung and S₁₀ of the left lung in the phase of infiltration was diagnosed, the result of the sputum test was negative

мелкие очаги в С₁₀ левого легкого сохраняются без динамики (рис. 2б).

Диагноз при выписке «очаговый туберкулез С₄ правого, С₁₀ левого легкого в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ(-)».

Клиническое наблюдение 3. Пациентка М., 11 лет. Клинический диагноз «первичный туберкулезный комплекс С₁₋₂ левого легкого в фазе уплотнения и кальцинации («малая форма»), МБТ(-)».

Эпидемиологический анамнез. Контакт с дядей, больным туберкулезом легких, на протяжении нескольких лет. Течение процесса у источника инфекции рецидивирующее в связи с неоднократными отрывами от лечения. Последний рецидив 1 год назад. Диагноз «фиброзно-кавернозный туберкулез легких, МБТ(+), лекарственная устойчивость к HSPtoPAS».

При обследовании по контакту 1 год назад впервые выявлена положительная реакция на кожную пробу с АТР – 15 мм папула (гиперергическая реакция). На КТ ОГК убедительных данных за увеличение внутригрудных лимфатических узлов нет. Повторное обследование через год: проба с АТР – реакция гиперергическая (20 мм папула с везикулой). На КТ ОГК в проекции С₁₋₂ слева определяется одиночный субплеврально расположенный очаг размером до 2 мм с реакцией прилежащей плевры, в проекции левой бронхопульмональной группы ВГЛУ – мелкий кальцинат (рис. 3).

При поступлении жалоб не предъявляет, симптомы интоксикации выражены незначительно в виде снижения аппетита, бледности кожных покровов, периорбитального цианоза. Анализ крови без патологии.

Учитывая малую степень распространенности патологического процесса, ХТ проводилась по индивидуальному режиму с использованием на протяжении всего шестимесячного курса 3 ПТП: RZE.

Симптомы интоксикации купированы через 3 мес., КТ-картина к этому сроку сохранялась стабильной. Через 6 мес. по данным КТ ОГК в



Рис. 3. КТ ОГК пациентки М., 11 лет, до лечения. Диагноз «первичный туберкулезный комплекс С₁₋₂ левого легкого в фазе уплотнения и кальцинации («малая форма»), МБТ(-)»

Fig. 3. Chest CT of Patient M., 11 years old, before the treatment. Tuberculous primary complex of S₁₋₂ of the left lung in the phase of consolidation and calcification was diagnosed (a minor form), the result of the sputum test was negative

С₁₋₂ левого легкого на месте первичного аффекта сформировался мелкий кальцинат, со стороны ВГЛУ – без динамических изменений.

Диагноз при выписке «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы слева в фазе кальцинации, МБТ(-); очаг Гона С₁₋₂ левого легкого».

Выводы

1. Пациенты с распространенными и осложненными туберкулезными процессами нуждаются в более длительном проведении как интенсивной фазы, так и общего курса ХТ по сравнению с пациентами с ограниченными процессами и «малыми формами».
2. Использование индивидуализированных РХТ у пациентов с ограниченными процессами и «малыми формами» туберкулеза, заключающихся как в уменьшении количества назначаемых препаратов, так и в сокращении продолжительности лечения, не снижает эффективность проводимой ХТ.
3. При лечении ограниченных процессов у детей из очагов инфекции с наличием лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду у источника возможно использование 4 ПТП в интенсивную фазу и 3 ПТП в фазу продолжения ХТ.
4. При лечении «малых форм» туберкулеза органов дыхания у детей из очагов инфекции с наличием лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду у источника возможно использование 3 ПТП на протяжении всего 6-месячного курса ХТ.

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. Васильева И. А., Эргешов А. Э., Самойлова А. Г., Киселева Ю. Ю., Иванова А. К., Яблонский П. К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 3-8.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 20-25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25>.
3. Захаров А. В. Клинические особенности и эффективность лечения изониазид-устойчивого туберкулеза легких с дополнительной устойчивостью возбудителя к другим препаратам // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 38-45. DOI: 10.7868/S2587667820010045.
4. Лозовская М. Э., Курова А. С., Васильева Е. Б., Клочкова Л. В., Никифорова Н. А., Мосина А. В. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 22-27. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-22-27>
5. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. – МЗ РФ, 2020. – 121 с.
6. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации. – МЗ РФ, 2020. – 54 с.
7. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - Geneva: World Health Organization, 2018. [Электронный ресурс] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf?sequence=1> Дата обращения 29.12.2020.
1. Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E., Samoylova A.G., Kiseleva Yu.Yu., Ivanova A.K., Yablonskiy P.K. Postponed outcomes of using standard chemotherapy regimens in respiratory tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 4, pp. 3-8. (In Russ.)
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Efficacy of patient-oriented chemotherapy of local tuberculous lesions in the children exposed to multiple/extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 2, pp. 20-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25>.
3. Zakharov A.V. Clinical parameters and efficacy of treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis with additional resistance to other drugs. *Vestnik TSNIT*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 38-45. (In Russ.) doi: 10.7868/S2587667820010045.
4. Lozovskaya M.E., Kurova A.S., Vasilieva E.B., Klochkova L.V., Nikiforenko N.A., Mosina A.V. Specific features of the clinical course and chemotherapy of tuberculosis in children exposed to tuberculosis with different drug resistance patterns. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 22-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-22-27>
5. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. MZ RF Publ., 2020, 121 p.
6. *Tuberkulez u detey. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in children. Guidelines]. MZ RF Publ., 2020, 54 p.
7. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - Geneva, World Health Organization, 2018. Epub. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf?sequence=1> Accessed 29.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

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

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
Phone: +7(499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая младшим детским отделением.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5644-0687

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.
Phone: +7(499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5644-0687

Юхименко Наталья Валентиновна

доктор медицинских наук,
научный сотрудник детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9455-5597

Natalya V. Yukhimenko

Doctor of Medical Sciences,
Researcher of Children and Adolescents Department.
Phone: +7(499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9455-5597

Стерликова Светлана Сергеевна

врач младшего детского отделения.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108

Svetlana S. Sterlikova

Physician of Junior Children Department.
Phone: +7(499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108

Хохлова Юлия Юрьевна

врач младшего детского отделения.

Тел.: 8 (499) 785-90-27.

E-mail: detstvocniit@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8877- 2261

Yulia Yu. Khokhlova

Physician of Junior Children Department.

Phone: +7(499) 785-90-27.

Email: detstvocniit@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8877- 2261

Поступила 14.12.2020

Submitted as of 14.12.2020



Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса печени и легких мышей с БЦЖ-гранулематозом в периоде хронического воспаления в зависимости от способа введения липосомальной формы декстразида

Л. Б. КИМ, А. Н. ПУТЯТИНА, Г. С. РУССКИХ, В. А. ШКУРУПИЙ

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние липосомальной формы декстразида (ЛФДЗ) на ремоделирование внеклеточного матрикса органов мышей в периоде хронического БЦЖ-гранулематоза и эффекты ЛФДЗ на этот процесс в зависимости от способа введения.

Материалы и методы. Исследовали печень и легкие мышей с БЦЖ-гранулематозом при разных способах введения ЛФДЗ (интраперитонеально и ингаляционно). Оценивали содержание гликозаминогликанов, фракции гидроксипролина, активность матриксных металлопротеиназ (ММП), гиалуронидаз и $\alpha 2$ -макроглобулина, содержание тканевых ингибиторов ММП (ТИМП-1 и -2).

Результаты исследования. Введение ЛФДЗ мышам, инфицированным вакциной БЦЖ, в периоде хронического гранулематоза с выраженным фиброзом (через 6 мес. после инфицирования в течение 3 мес.) привело к усилению процесса деградации коллагенов в печени. В легких, наряду с усилением процесса деградации коллагенов, наблюдали снижение их синтеза. Этим процессам способствовали, по-видимому, подавление активности $\alpha 2$ -макроглобулина и снижение содержания ТИМП-1 и -2. В печени при интраперитонеальном введении ЛФДЗ наблюдали признаки ослабления фиброгенеза и фибролиза относительно данных при ингаляционном введении. В легких различий в содержании фракций гидроксипролина в зависимости от способа введения ЛФДЗ не отмечено. Таким образом, введение ЛФДЗ мышам приводило к снижению выраженности фиброза, при этом механизмы фибролиза в легких и печени различались.

Ключевые слова: липосомальная форма декстразида (ЛФДЗ), фиброз, гидроксипролин, гликозаминогликаны, ММП/ТИМП, $\alpha 2$ -макроглобулин, БЦЖ-гранулематоз, печень и легкие мышей

Для цитирования: Ким Л. Б., Путяткина А. Н., Русских Г. С., Шкурупий В. А. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса печени и легких мышей с БЦЖ-гранулематозом в периоде хронического воспаления в зависимости от способа введения липосомальной формы декстразида // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 40-46. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-40-46>

Specific Parameters of Extracellular Matrix Remodeling of Liver and Lungs of Mice with BCG Granulomatosis during Chronic Inflammation Depending on the Method of Administration of Liposomal Oxidized Dextran

L. B. KIM, A. N. PUTYATINA, G. S. RUSSKIKH, V. A. SHKURUPY

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the effect of liposomal oxidized dextran (LOD) on remodeling of the extracellular matrix of organs of mice during the period of chronic BCG granulomatosis and effects of LOD on this process depending on the route of administration.

Subjects and Methods. The liver and lungs of mice with BCG granulomatosis were studied using different methods of LOD administration (intraperitoneally and by inhalation). The content of glycosaminoglycans, hydroxyproline fraction, the activity of matrix metalloproteinases (MMPs), hyaluronidases and $\alpha 2$ -macroglobulin, and the content of tissue inhibitors of MMPs (TIMP-1 and -2) were evaluated.

Results. The administration of LOD to mice infected with the BCG vaccine suffering from chronic granulomatosis with severe fibrosis (6 months after infection for 3 months) resulted in the aggravation of collagen degradation in the liver. In the lungs, along with increased collagen degradation, decreased collagen synthesis was observed. It was apparently due to suppressed activity of $\alpha 2$ -macroglobulin and decreased content of TIMP-1 and -2. In the liver, with intraperitoneal administration of LOD, signs of suppressed fibrogenesis and fibrolysis were observed versus the data obtained for inhalation administration. There were no differences in the content of hydroxyproline fractions in the lungs depending on the method of LOD administration. Thus, administration of LOD to mice led to lower severity of fibrosis while the mechanisms of fibrolysis in the lungs and liver differed.

Key words: liposomal oxidized dextran (LOD), fibrosis, hydroxyproline, glycosaminoglycans, MMP/TIMP, $\alpha 2$ -macroglobulin, BCG granulomatosis, liver and lungs of mice

For citations: Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S., Shkurupy V.A. Specific parameters of extracellular matrix remodeling of liver and lungs of mice with BCG granulomatosis during chronic inflammation depending on the method of administration of liposomal oxidized dextran. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 40-46. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-40-46>

Для корреспонденции:
Ким Лена Борисовна
E-mail: lenkim@centercem.ru

Correspondence:
Lena B. Kim
Email: lenkim@centercem.ru

Известно, что сложная структура и плохая васкуляризация очагов туберкулезной инфекции в организме больных ухудшают проникновение в них лекарственных средств, затрудняя взаимодействие с

возбудителем заболевания и, соответственно, лечебный процесс [18]. Также показано, что способ инфицирования микобактерией туберкулеза (МТБ) определяет характер ремоделирования внеклеточного

матрикса (ВКМ) и интенсивность фиброгенеза [2]. Недавно продемонстрировано в эксперименте на мышцах (через 3 мес. после их инфицирования МБТ), что от способа введения композиции декстразида (гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) с окисленным декстраном) в липосомальной форме (ЛФДЗ) зависит характер обмена коллагенов [1]. До последнего времени не изучены механизмы лечебного эффекта ЛФДЗ в периоде хронического БЦЖ-гранулематоза, который отличается выраженными фибротическими изменениями органов [5, 6].

Цель исследования: изучить влияние ЛФДЗ на ремоделирование ВКМ органов мышцей в периоде хронического БЦЖ-индуцированного гранулематоза и выявить эффекты ЛФДЗ на этот процесс в зависимости от способа введения.

Материалы и методы

Исследование проводили на двухмесячных мышцах-самцах линии BALB/c массой 18-22 г. БЦЖ-индуцированный гранулематоз моделировали однократным введением в ретроорбитальный синус 0,5 мг микробных тел *Mycobacterium bovis* BCG в 0,2 мл 0,85%-ного раствора NaCl. Животных содержали в стандартных лабораторных условиях. Через 6 мес. после инфицирования (в периоде хронического гранулематоза) животным на протяжении 3 мес. (дважды в неделю) вводили по 50 мкл 2%-ного раствора ЛФДЗ: фосфатидилхолиновые липосомы размером 0,20-0,25 мкм с декстразидом (конъюгат окисленного декстрана 40 кДа и ГИНК в дозе 14 мг/кг). ЛФДЗ получена в лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки ФИЦ ФТМ и представлена для настоящего исследования. Животные были разделены на 3 группы по 5 особей в каждой. Мышам 1-й группы (группа сравнения) вводили NaCl (интраперитонеально), 2-й – ЛФДЗ (ингаляционно), 3-й – ЛФДЗ (интраперитонеально). Ингаляционное введение проводили с помощью небулайзера Comr Air NE-C28-Ru (Omron, Китай), который помещали в камеру с мышами для распыления композиции.

Животных из эксперимента выводили под легким эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков с последующей декапитацией. В гомогенатах печени и легких мышцей определяли содержание сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) согласно описанию [2], гидроксипролина (ГОП) и его фракции: общий (обГОП), свободный (свГОП), пептидно-связанный (пепГОП), белково-связанный (белГОП) [4]. Оценивали гиалуронидазную активность [15], активность α 2-макроглобулина (α 2-МГ) [8] с использованием хромогенного субстрата N- α -бензоил-L-аргинин этилового эфира гидрохлорида. Активность матриксных металлопротеиназ (ММП) измеряли спектрофлуориметрическим методом с субстратом FS-6 [12].

Содержание гиалуронана (MyBioSource, Inc., Germany), тканевых ингибиторов ММП (ТИМП-1 и -2, Invitrogen, США) определяли с помощью набора ИФА для мышцей. Измерения оптической плотности проводили на микропланшетном ридере Stat Fax-2100 (Awareness Technology, Inc., США). Содержание гиалуронана, ТИМП-1 и -2, а также активность ММП, α 2-МГ и гиалуронидаз в печени и легких мышцей пересчитывали на содержание белка, который оценивали общеизвестным методом Брэдфорда.

Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФИЦ ФТМ и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10 (StatSoft, Inc., США). При сравнении различий между группами применяли критерий Манна – Уитни или ANOVA по Краскелу – Уоллису. Результаты исследования представляли как среднеарифметическую величину и ошибку средней ($M \pm m$). Статистически значимыми принимали различия между сравниваемыми средними величинами при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Печень. После трехмесячного введения ЛФДЗ мышам с БЦЖ-индуцированным гранулематозом установлено снижение содержания обГОП и его фракций (пепГОП и белГОП), гиалуронана, но повышение содержания сГАГ в 3-й группе; повышение содержания белГОП во 2-й группе; повышение содержания свГОП в обеих группах относительно данных 1-й группы (табл.). Не отмечено различий в содержании гиалуронана, сГАГ, обГОП, пепГОП во 2-й группе относительно данных 1-й группы.

В системе локальной регуляции обмена ВКМ отмечены подавление активности ММП в 3-й группе, снижение содержания ТИМП-1 и -2, активности α 2-МГ во 2-й и 3-й группах, отсутствие различий в гиалуронидазной активности в обеих группах по сравнению с данными 1-й группы. Активность ММП во 2-й группе не отличалась от активности в 1-й группе.

Кроме того, выявлены межгрупповые различия, обусловленные способом введения ЛФДЗ. В 3-й группе снижены содержание гиалуронана в 3,5 раза, обГОП в 1,9 раза и его фракций (свГОП – 1,2 раза, пепГОП – 6,4 раза, белГОП – 2 раза), активность ММП в 2,3 раза и содержание ТИМП-2 в 2,4 раза, но оказались в 3 раза повышенными содержание сГАГ и активность α 2-МГ по сравнению с аналогичными данными 2-й группы.

Таким образом, введение ЛФДЗ мышам с БЦЖ-индуцированным гранулематозом в периоде

Таблица. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса в органах мышей с БЦЖ-индуцированным гранулематозом при разных способах введения липосомальной формы декстразида (ЛФДЗ) ($M \pm m$)**Table. Specific parameters of remodeling of the extracellular matrix in organs of mice with BCG-induced granulomatosis with different methods of administration of liposomal oxidized dextran (LOD) ($M \pm m$)**

Показатель	Группы			p
	БЦЖ + NaCl интраперитонеально	БЦЖ + ЛФДЗ ингаляции	БЦЖ + ЛФДЗ интраперитонеально	
	1-я группа, $n = 5$	2-я группа, $n = 5$	3-я группа, $n = 5$	
Печень мышей ($M \pm m$)				
Гиалуронан, нг/мг белка	163,73 ± 41,89	110,86 ± 15,85	31,92 ± 1,82	1-3=0,009 2-3=0,001
сГАГ в ПГ, мкг ХС-А/мг сухой ткани	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,005	0,20 ± 0,02	1-3=0,0005 2-3=0,0005
обГОП, мкг/мг сухой ткани	1114,54 ± 135,46	1319,34 ± 72,35	707,95 ± 43,54	1-3=0,009 2-3=0,0001
свГОП, мкг/мг сухой ткани	200,87 ± 17,88	435,89 ± 13,55	367,94 ± 11,87	1-2=0,001 1-3=0,0001 2-3=0,006
пепГОП, мкг/мг сухой ткани	416,36 ± 84,21	278,46 ± 47,65	43,57 ± 5,35	1-3=0,002 2-3=0,001
белГОП, мкг/мг сухой ткани	497,32 ± 44,25	604,99 ± 20,80	296,43 ± 35,39	1-2=0,034 1-3=0,008 2-3=0,0001
Гиалуронидазная активность, нМ NAG/мин/мг белка	1,76 ± 0,44	1,09 ± 0,29	1,82 ± 0,17	*
Активность ММП, мкМ МСА/мин мг белка	51,03 ± 5,22	42,51 ± 3,87	18,18 ± 1,72	1-3=0,0005 2-3=0,0005
Активность α 2-МГ, ИЕ/мг белка	0,22 ± 0,01	0,03 ± 0,001	0,09 ± 0,01	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	22,29 ± 1,12	6,21 ± 1,12	4,02 ± 0,88	1-2=0,0005 1-3=0,0005
ТИМП-2, нг/мг белка	83,13 ± 1,03	20,31 ± 1,60	8,35 ± 0,55	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,0005
Легкие мышей				
Гиалуронан, нг/мг белка	422,54 ± 71,45	126,06 ± 17,10	52,90 ± 1,88	1-2=0,004 1-3=0,001 2-3=0,003
сГАГ в ПГ, мкг ХС-А/мг сухой ткани	0,99 ± 0,11	1,33 ± 0,05	0,82 ± 0,13	2-3=0,006
обГОП, мкг/мг сухой ткани	115,79 ± 8,87	91,68 ± 2,81	90,20 ± 13,43	1-2=0,005
свГОП, мкг/мг сухой ткани	15,76 ± 1,78	40,24 ± 1,69	40,06 ± 5,14	1-2=0,009 1-3=0,002
пепГОП, мкг/мг сухой ткани	42,97 ± 5,76	7,29 ± 0,75	11,90 ± 4,77	1-2=0,013 1-3=0,003
белГОП, мкг/мг сухой ткани	57,06 ± 3,07	44,16 ± 1,63	38,24 ± 5,72	1-2=0,016 1-3=0,020
Гиалуронидазная активность, нМ NAG/мин/мг белка	2,35 ± 0,48	0,66 ± 0,13	0,58 ± 0,09	1-2=0,009 1-3=0,007
Активность ММП, мкМ МСА/мин мг белка	134,87 ± 11,82	114,45 ± 4,99	34,92 ± 1,28	1-3=0,0005 2-3=0,0005
Активность α 2-МГ, ИЕ/мг белка	0,40 ± 0,05	0,13 ± 0,02	0,06 ± 0,01	1-2=0,001 1-3=0,0005 2-3=0,012
ТИМП-1, нг/мг белка	12,94 ± 1,64	4,47 ± 0,43	1,70 ± 0,06	1-2=0,001 1-3=0,0005 2-3=0,0005
ТИМП-2, нг/мг белка	22,15 ± 2,04	6,20 ± 0,66	2,81 ± 0,19	1-2=0,0005 1-3=0,0005 2-3=0,001

Примечание: ЛФДЗ – липосомальная форма декстразида, сГАГ – сульфатированные гликозаминогликаны, ПГ – протеогликианы, обГОП – общий гидроксипролин, свГОП – свободный ГОП, пепГОП – пептидно-связанный ГОП, белГОП – белково-связанный ГОП, ММП – матриксные металлопротеиназы, α 2-МГ – α 2-макроглобулин, ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ;

* при $p > 0,05$ между любыми двумя группами результат p в таблицу не вносился

хронического воспаления приводило к усилению процесса деградации коллагена в печени (увеличение свГОП), связанное, по всей видимости, со снижением активности $\alpha 2$ -МГ, содержания ТИМП-1 и -2 при сохраняющейся высокой гиалуронидазной активности.

Кроме того, показано, что способ введения ЛФДЗ влияет на характер ремоделирования ВКМ печени. Интраперитонеальное введение вызвало более значимые изменения во ВКМ: перераспределение типов ГАГ в пользу сГАГ, снижение синтеза коллагенов (снижены уровни пепГОП, белГОП, обГОП) и антипротеазного компонента системы регуляции метаболизма ВКМ (снижено содержание ТИМП-2) по сравнению с данными, полученными при ингаляционном введении композиции. Меньшее содержание свГОП при интраперитонеальном введении ЛФДЗ, вероятно, связано со сниженной активностью ММП из-за большей активности $\alpha 2$ -МГ при этом способе введения, чем при ингаляционном введении.

Легкие. Отмечено низкое содержание гиалуронана, пепГОП, белГОП, высокое содержание свГОП у мышей во 2-й и 3-й группах по сравнению с данными 1-й группы, однако содержание обГОП статистически значимо было снижено только во 2-й группе (табл.). В системе локальной регуляции во 2-й и 3-й группах наблюдали подавление активности $\alpha 2$ -МГ, гиалуронидазной активности, снижение содержания ТИМП-1 и -2 относительно данных 1-й группы. В 3-й группе активность ММП в легких, как и в печени, снижена по сравнению с данными 1-й группы (табл.).

Выявлены различия, связанные со способом введения ЛФДЗ. В 3-й группе были снижены содержание гиалуронана, сГАГ, активность $\alpha 2$ -МГ и ММП, ТИМП-1 и ТИМП-2 по сравнению с данными 2-й группы (табл.). Несмотря на различия в активности $\alpha 2$ -МГ и ММП, содержании ТИМП-1 и -2, содержание обГОП и его фракций во 2-й и 3-й группах не отличалось. При отсутствии различий в гиалуронидазной активности большее содержание гиалуронана при ингаляционном введении ЛФДЗ позволяет предполагать исходно большее его содержание в органе. Такое предположение основано на мнении, что увеличение продукции гиалуронана часто связано с повышенной активностью гиалуронидаз [15].

Таким образом, введение ЛФДЗ мышам в периоде хронического БЦЖ-индуцированного гранулематоза (период после 6 мес. от инфицирования) приводило к усилению процесса деградации коллагенов и снижению их синтеза в легких. Этим процессам способствовали снижение активности $\alpha 2$ -МГ, содержания ТИМП-1 и -2.

При ингаляционном введении ЛФДЗ сохраняющаяся высокая активность ММП в легких, равная активности в 1-й группе, повышенный антипротеазный потенциал (активность $\alpha 2$ -МГ, содержание ТИМП-1 и -2), по сравнению с данными при интра-

перитонеальном введении композиции, обеспечили значимое снижение обГОП относительно 1-й группы. Отсутствие различий в содержании отдельных фракций ГОП и обГОП в легких между 2-й и 3-й группами позволяет допустить, что способы введения ЛФДЗ в периоде хронического воспаления с выраженным фиброзом не оказывают значимого влияния на характер метаболизма коллагенов.

В настоящем исследовании введение ЛФДЗ было начато через 6 мес. после инфицирования мышей *Mycobacterium bovis* BCG. Этот период выбран нами на основании результатов предыдущих работ, в которых показано значительное повышение содержания ГОП, маркера коллагена, в органах мышей через 6 мес. после инфицирования [5, 6]. Также показано, что способ введения ЛФДЗ оказывает влияние на фибролиз как в легких, так и в печени при условии введения композиции в течение 2 мес. через 3 мес. после инфицирования. При этом механизмы антифибротического эффекта различались: в легких отмечены усиление деградации и уменьшение синтеза коллагена, в печени – уменьшение синтеза коллагена на фоне снижения деградации коллагена [1].

В настоящем исследовании мы выясняли, сохранится ли антифибротический эффект ЛФДЗ при введении в периоде хронического БЦЖ-индуцированного гранулематоза, когда наблюдались выраженные фибротические изменения в органах. Очевидно, что избыточное депонирование компонентов ВКМ вокруг гранул и в самих гранулах, лишенных микроциркуляторных структур, создает препятствия для доставки лекарственных средств в места персистенции возбудителя.

Известно, что фиброз печени характеризуется повышенным содержанием в структуре ВКМ коллагена I, III и IV типов, гликопротеинов (фибронектины), ГАГ/протеогликанов. Ослабление фиброза может происходить за счет снижения продукции ВКМ, усиления деградации его компонентов за счет активации ММП и снижения ТИМП [11], неспецифических ингибиторов протеаз. В нашем исследовании в печени при интраперитонеальном введении ЛФДЗ (3-я группа) действительно наблюдали ослабление продукции (снижение пепГОП, белГОП и обГОП) и усиление деградации коллагенов (увеличение свГОП), при этом активность ММП и содержание ТИМП-1 и -2 были ниже, чем в 1-й группе. При ингаляционном введении ЛФДЗ сохранялась высокая активность ММП, что обеспечило усиление деградации коллагенов (увеличение свГОП), однако продукция коллагенов оставалась на уровне 1-й группы. В результате локальный дисбаланс между активностью ММП и снижением ТИМП не привел к снижению обГОП в печени при этом способе введения. В результате эффекты ЛФДЗ в печени при интраперитонеальном способе введения оказались более значимыми, чем при ингаляционном. Поскольку основными продуцентами компонентов ВКМ и ММП в печени являются активированные звездчатые клетки

[11, 16], не исключено, что ЛФДЗ может проявлять проапоптотическое действие.

В легких введение ЛФДЗ ингибировало активность ММП и α 2-МГ. Известно, что ММП инициируют формирование гранулем [17, 19], причем преобладают гранулемы небольшого размера с большим количеством коллагена [13]. Увеличение содержания ММП коррелирует с тяжестью заболевания [14]. Учитывая, что ММП являются не только ключевыми участниками гранулемогенеза, но и деструкции легочной ткани [7, 17], подавление активности ММП при введении ЛФДЗ может привести к уменьшению численности гранулем и деструкции легочной ткани и выраженности фиброза.

Известно, что гиалуронан участвует в качестве компонента присоединения МТБ к альвеолярным клеткам. В эксперименте показано, что микобактериальный ДНК-связывающий белок (MDP1) способствует инфицированию клеток с помощью гиалуронана [9]. Введение ЛФДЗ сопровождалось снижением содержания гиалуронана, что позволяет предположить ограничение взаимодействия МТБ и эпителии легочной ткани.

Полученные нами результаты по активности ММП согласуются с данными, полученными при ингаляционном и интраперитонеальном введении ЛФДЗ мышам в более ранние сроки и меньшей продолжительности (через 4 мес. после инфицирования, введение в течение 2 мес.) [3]. В легких мышей экспрессия мРНК ММП-9 при интраперитонеальном введении оказалась ниже, чем у животных группы БЦЖ+NaCl (аналог 1-й группы в нашем исследовании), при ингаляционном введении различия не наблюдали.

Отмеченное снижение активности ММП и усиление деградации коллагенов при интраперитонеальном введении ЛФДЗ в печени и легких могут свидетельствовать об активации других протеиназ. Здесь уместно вспомнить дезинтегринподобные металлопротеиназы с тромбоспондиновым повтором (ADAMTS) и астацин-связанные протеазы, функция которых связана с протеолизом ВКМ и описана в обзоре [10]. Хотя и эти протеазы, так же как и ММП, расщепляют компоненты ВКМ, по мнению авторов, они являются ключевыми участниками во многих других воспалительных, иммунных, морфогенетических процессах.

Заключение

Туберкулез – системное заболевание, протекающее с образованием гранулем, внутри которых и во

круг происходит активное ремоделирование ВКМ с развитием деструкции тканей, образованием полостей и фиброзированием органов, что существенно ограничивает доставку лекарственных препаратов в очаги инфекции. Результаты исследования свидетельствуют, что применение ЛФДЗ отчасти может решить эту проблему.

Введение ЛФДЗ мышам через 6 мес. после инфицирования привело к усилению процесса деградации коллагенов в печени, связанное, по всей видимости, со снижением активности α 2-МГ, содержания ТИМП-1 и -2. Показано влияние способа введения ЛФДЗ на характер ремоделирования ВКМ печени. Интраперитонеальное введение вызвало более значимые изменения в ВКМ: отмечены снижение содержания гиалуронана и увеличение сГАГ, снижение синтеза коллагена и антипротеазного компонента системы регуляции метаболизма ВКМ по сравнению с данными, полученными при ингаляционном введении композиции. Сниженная активность ММП при интраперитонеальном введении ЛФДЗ, вероятно, связана с повышением активности α 2-МГ, что в итоге обеспечило меньшее содержание свГОП при этом способе введения ЛФДЗ, чем при ингаляционном.

В легких введение ЛФДЗ мышам в этот период сопровождалось усилением процесса деградации коллагенов и снижением их синтеза. Этим процессам способствовало снижение активности α 2-МГ, содержания ТИМП-1 и -2. При ингаляционном введении ЛФДЗ сохраняющаяся высокая активность ММП, равная активности в 1-й группе, повышенный антипротеазный потенциал, по сравнению с данными при интраперитонеальном введении композиции, обеспечили значимое снижение обГОП относительно 1-й группы. Однако отсутствие различий в содержании отдельных фракций ГОП и обГОП в легких при ингаляционном и интраперитонеальном введении позволяет заключить, что способы введения ЛФДЗ в периоде хронического воспаления с выраженным фиброзом не оказывают значимого влияния на характер обмена коллагенов.

В целом, введение ЛФДЗ в печени и легких приводило к усилению фибролиза. В печени отмечено снижение темпов прогрессирования процессов фиброгенеза при интраперитонеальном введении, в легких – при интраперитонеальном и ингаляционном введении. Активность ММП снижена в обоих органах при интраперитонеальном введении, но остается повышенной при ингаляционном способе введения.

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. Ким Л. Б., Пуяткина А. Н., Русских Г. С., Шкурупий В. А. Антифибротический эффект липосомальной формы композиции из окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты у мышей с БЦЖ-гранулематозом зависит от способа ее введения // *Бюл. exper. биол.* – 2020. – Т. 169, № 1. – С. 78-83.
2. Ким Л. Б., Шкурупий В. А., Пуяткина А. Н. Исследование концентрации основных компонентов внеклеточного матрикса в сыворотке крови, печени и легких мышей на ранней стадии БЦЖ-гранулематоза и в зависимости от способа их инфицирования // *Бюл. exper. биол.* – 2014. – Т. 158, № 9. – С. 303-307.
3. Кожин П. М., Чечушков А. В., Зайцева Н. С., Храпова М. В., Черданцева Л. А., Меньщикова Е. Б., Троицкий А. В., Шкурупий В. А. Экспрессия генов белков, сопряженных с фибропластическими процессами, в легких мышей при развитии туберкулезного воспаления // *Сиб. науч. мед. журнал.* – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 22-29. DOI: 10.15372/SSMJ20190403.
4. Пуяткина А. Н., Русских Г. С., Ким Л. Б. Патент на изобретение № 2735375 от 30.10.2020 «Способ определения фракций гидроксипролина в биологическом материале» // *Бюлл.* 2020. № 31.
5. Шкурупий В. А., Ким Л. Б., Потапова О. В., Черданцева Л. А., Пуяткина А. Н., Никонова И. К. Особенности процессов фиброобразования гранулем и интерстиция легких мышей при туберкулезном воспалении // *Бюл. exper. биол.* – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 687-691.
6. Шкурупий В. А., Ким Л. Б., Потапова О. В., Шаркова Т. В., Пуяткина А. Н., Никонова И. К. Исследование фибротических осложнений и концентрации гидроксипролина в печени мышей в разные периоды развития генерализованного БЦЖ-гранулематоза // *Бюл. exper. биол.* – 2014. – Т. 157, № 4. – С. 463-467.
7. Эсмедляева Д. С., Алексеева Н. П., Гаврилов П. В., Павлова М. В., Дьякова М. Е., Соколович Е. Г. Прогностическая роль показателей системы матриксные металлопротеиназы/ингибиторы в оценке характера репаративных изменений легочной ткани при инфильтративном туберкулезе легких // *Туб. и болезни легких.* – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 38-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44.
8. Яровая Г. А., Доценко В. Л., Пашинцева Л. П., Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. Определение активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина в плазме крови человека унифицированным энзиматическим методом // *Методы клинической биохимии: учебное пособие / под ред. В. Н. Ореховича.* М.: ЦОЛИУВ, 1982. – С. 22-26.
9. Aoki K., Matsumoto S., Hirayama Y., Wada T., Ozeki Y., Niki M., Domenech P., Umemori K., Yamamoto S., Mineda A., Matsumoto M., Kobayashi K. Extracellular mycobacterial DNA-binding protein 1 participates in mycobacterium-lung epithelial cell interaction through hyaluronic acid // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 38. – P. 39798-39806. DOI: 10.1074/jbc.M402677200.
10. Apte S. S., Parks W. C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future // *Matrix Biol.* – 2015. – Vol. 44-46. – P. 1-6. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.005.
11. Berg G., Barchuk M., Miksztovcz V. Behavior of metalloproteinases in adipose tissue, liver and arterial wall: an update of extracellular matrix remodeling // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 158. DOI: 10.3390/cells8020158.
12. de Grauw J. C., van de Lest C. H., van Weeren P. R. Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: a longitudinal experimental study // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. R35. DOI: 10.1186/ar2640.
13. Hernández-Pando R., Jeyanathan M., Mengistu G., Aguilar D., Orozco H., Harboe M., Rook G. A., Bjune G. Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356, № 9248. – P. 2133-2138. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)03493-0.
14. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S., Hrabec Z. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2002. – Vol. 6, № 8. – P. 713-719.
15. Isman F.K., Kucur M., Baysal B., Ozkan F. Evaluation of serum hyaluronic acid level and hyaluronidase activity in acute and chronic hepatitis C // *J. Int. Med. Res.* – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 346-352. DOI: 10.1177/147323000703500309.
16. Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects) // *Matrix Biol.* – 2018. – Vol. 68-69. – P. 463-473. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.012.
17. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1686-1688. DOI: 10.1172/JCI57423.

REFERENCES

1. Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S., Shkurupy V.A. Antifibrotics effect of liposome-encapsulated composition of oxidized dextrans and isonicotinic acid hydrazide in mice with BCG-induced granulomatosis depends on administration route. *Bul. Eksper. Biol.*, 2020, vol. 169, no. 1, pp. 78-83. (In Russ.)
2. Kim L.B., Shkurupy V.A., Putyatina A.N. Study of the concentration of the main components of the extracellular matrix in the serum, liver and lungs of mice at the early stage of BCG-granulomatosis and depending on the infection way. *Bul. Eksper. Biol.*, 2014, vol. 158, no. 9, pp. 303-307. (In Russ.)
3. Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Zaytseva N.S., Khrapova M.V., Cherdantseva L.A., Menshchikova E.B., Troitskiy A.V., Shkurupy V.A. Expression of protein genes participating in fibroplastic processes in mice lung during the development of tuberculous inflammation. *Sib. Nauch. Med. Journal*, 2019, vol. 39, no. 4, pp. 22-29. (In Russ.) doi: 10.15372/SSMJ20190403.
4. Putyatina A.N., Russkikh G.S., Kim L.B. Patent no. 2735375 as of 30.10.2020. *Sposob opredeleniya fraktsiy gidroksiprolina v biologicheskome materiale* [The method of testing of hydroxyproline fractions in biological specimens]. *Bull.* 2020, no. 31.
5. Shkurupy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Cherdantseva L.A., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Specific parameters of granulomas and pulmonary interstitium fibrosis in mice with tuberculous inflammation. *Bul. Eksper. Biol.*, 2013, vol. 156, no. 12, pp. 687-691. (In Russ.)
6. Shkurupy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Sharkova T.V., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Investigation of fibrotic complications and the concentration of hydroxyproline in the liver of mice at different periods of the development of generalized BCG granulomatosis. *Bul. Eksper. Biol.*, 2014, vol. 157, no. 4, pp. 463-467. (In Russ.)
7. Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Gavrilo P.V., Pavlova M.V., Dyakova M.E., Sokolovich E.G. The predictive function of rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system when assessing reparative changes in the lung tissue in those with infiltrate pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 9, pp. 38-44. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44.
8. Yarova G.A., Dotsenko V.L., Pashintseva L.P., Nartikova V.F., Pashkina T.S. *Opredeleniye aktivnosti $\alpha 1$ -antitripsina i $\alpha 2$ -makroglobulina v plazme krovi cheloveka unifikirovannym enzimaticheskim metodom. Metody klinicheskoy biokhimii: uchebnoye posobiye.* [Testing the activity of $\alpha 1$ -antitrypsin and $\alpha 2$ -macroglobulin in human blood plasma by a unified enzymatic method. Clinical Biochemistry Methods. Textbook]. V.N. Orekhovich, eds., Moscow, TSOLIUV Publ., 1982, pp. 22-26.
9. Aoki K., Matsumoto S., Hirayama Y., Wada T., Ozeki Y., Niki M., Domenech P., Umemori K., Yamamoto S., Mineda A., Matsumoto M., Kobayashi K. Extracellular mycobacterial DNA-binding protein 1 participates in mycobacterium-lung epithelial cell interaction through hyaluronic acid. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 38, pp. 39798-39806. doi: 10.1074/jbc.M402677200.
10. Apte S.S., Parks W.C. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biol.*, 2015, vol. 44-46, pp. 1-6. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.005.
11. Berg G., Barchuk M., Miksztovcz V. Behavior of metalloproteinases in adipose tissue, liver and arterial wall: an update of extracellular matrix remodeling. *Cells*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 158. doi: 10.3390/cells8020158.
12. de Grauw J.C., van de Lest C.H., van Weeren P.R. Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: a longitudinal experimental study. *Arthritis Res. Ther.*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. R35. doi: 10.1186/ar2640.
13. Hernández-Pando R., Jeyanathan M., Mengistu G., Aguilar D., Orozco H., Harboe M., Rook G.A., Bjune G. Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9248, pp. 2133-2138. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03493-0.
14. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S., Hrabec Z. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2002, vol. 6, no. 8, pp. 713-719.
15. Isman F.K., Kucur M., Baysal B., Ozkan F. Evaluation of serum hyaluronic acid level and hyaluronidase activity in acute and chronic hepatitis C. *J. Int. Med. Res.*, 2007, vol. 35, no. 3, pp. 346-352. doi: 10.1177/147323000703500309.
16. Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol.*, 2018, vol. 68-69, pp. 463-473. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.012.
17. Salgame P. MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1686-1688. doi: 10.1172/JCI57423.

18. Strydom N., Gupta S. V., Fox W. S., Via L. E., Bang H., Lee M., Eum S., Shim T., Barry C. E., Zimmerman M., Dartois V., Savic R. M. Tuberculosis drugs' distribution and emergence of resistance in patient's lung lesions: A mechanistic model and tool for regimen and dose optimization // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. e1002773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002773.
19. Taylor J. L., Hattle J. M., Dreitz S. A., Troudt J. M., Izzo L. S., Basaraba R. J., Orme I. M., Matrisian L. M., Izzo A. A. Role for matrix metalloproteinase 9 in granuloma formation during pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol. 74, № 11. – P. 6135-6144. DOI: 10.1128/IAI.02048-05.
18. Strydom N., Gupta S.V., Fox W.S., Via L.E., Bang H., Lee M., Eum S., Shim T., Barry C.E., Zimmerman M., Dartois V., Savic R.M. Tuberculosis drugs' distribution and emergence of resistance in patient's lung lesions: A mechanistic model and tool for regimen and dose optimization. *PLoS Med.*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. e1002773. doi: 10.1371/journal.pmed.1002773.
19. Taylor J.L., Hattle J.M., Dreitz S.A., Troudt J.M., Izzo L.S., Basaraba R.J., Orme I.M., Matrisian L.M., Izzo A.A. Role for matrix metalloproteinase 9 in granuloma formation during pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 11, pp. 6135-6144. doi: 10.1128/IAI.02048-05.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

Ким Лена Борисовна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
руководитель группы биохимии соединительной ткани.
Тел.: 8 (383) 334-82-11.
E-mail: lenkim@centercem.ru

Пуяткина Анна Николаевна

кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы
биохимии соединительной ткани.
Тел.: 8 (383) 334-82-11.
E-mail: putyatina@ngs.ru

Русских Галина Сергеевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии.
Тел.: 8 (383) 335-97-35.
E-mail: russkikh_g@mail.ru

Шкурутий Вячеслав Алексеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела общей патологии, научный
руководитель.
Тел.: 8 (383) 333-64-56.
E-mail: sck@centercem.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Federal Research Center of Fundamental and Translational
Medicine,
2, Timakova St., Novosibirsk, 630117.*

Lena B. Kim

*Doctor of Medical Sciences, Head Researcher,
Head of Connective Tissue Biochemistry Group.
Phone: +7 (383) 334-82-11.
Email: lenkim@centercem.ru*

Anna N. Putyatina

*Candidate of Medical Sciences,
Researcher of Connective Tissue Biochemistry Group.
Phone: +7 (383) 334-82-11.
Email: putyatina@ngs.ru*

Galina S. Russkikh

*Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Medical Biotechnological Laboratory.
Phone: +7 (383) 335-97-35.
Email: russkikh_g@mail.ru*

Vyacheslav A. Shkurupy

*Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of General Pathology Department,
Academic Director.
Phone: +7 (383) 333-64-56.
Email: sck@centercem.ru*

Поступила 01.12.2020

Submitted as of 01.12.2020



Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита

Т. И. ДАНИЛОВА¹, Н. А. БАРМИНА¹, Е. С. БОРИСОВА², Л. А. МАКСИМОВА², Ю. В. КОРНЕЕВ¹

¹ТКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер», Ленинградская область, г. Сланцы, РФ

²ТКУЗ Ленинградской области «Областная туберкулезная больница в г. Выборге», г. Выборг, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение лечения ребенка раннего возраста с осложненным течением туберкулеза множественных локализаций на фоне первичного иммунодефицита. В схеме лечения успешно использован новый противотуберкулезный препарат бедаквилин. Ребенок получал бедаквилин в течение 6 мес. без нежелательных явлений, через 2 мес. прекратилось выделение кислотоустойчивых микобактерий, отмечалась выраженная положительная рентгенологическая динамика, сохранявшаяся до конца лечения. Клиническое наблюдение свидетельствует, что бедаквилин может быть безопасно и эффективно использован в схеме химиотерапии МЛУ-туберкулеза у детей младше 5 лет.

Ключевые слова: дети, химиотерапия туберкулеза, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, бедаквилин

Для цитирования: Данилова Т. И., Бармина Н. А., Борисова Е. С., Максимова Л. А., Корнеев Ю. В. Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 47-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-47-53>

Experience of Using Bedaquiline in a Young Child with Drug Resistant Tuberculosis and Concurrent Primary Immunodeficiency

T. I. DANILOVA¹, N. A. BARMINA¹, E. S. BORISOVA², L. A. MAKSIMOVA², YU. V. KORNEEV¹

¹Leningrad Regional TB Dispensary, Leningrad Region, Slantsy, Russia

²Vyborg Regional Tuberculosis Hospital, Vyborg, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of the treatment of a young child with a complicated course of tuberculosis with multiple localizations and concurrent primary immunodeficiency. The new anti-tuberculosis drug of bedaquiline was successfully used in the treatment regimen.

The child received bedaquiline for 6 months without any adverse events, after 2 months no acid-fast mycobacteria were detected, there were pronounced positive radiological changes which remained until the end of treatment. This clinical case provides evidence that bedaquiline can be used safely and effectively in MDR TB chemotherapy regimens in children under 5 years of age.

Keywords: children, tuberculosis chemotherapy, HIV infection, multiple drug resistance, bedaquiline

For citations: Danilova T.I., Barmina N.A., Borisova E.S., Maksimova L.A., Korneev Yu.V. Experience of using bedaquiline in a young child with drug resistant tuberculosis and concurrent primary immunodeficiency. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 47-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-47-53>

Для корреспонденции:
Данилова Татьяна Ивановна
E-mail: ftizdti@mail.ru

Correspondence:
Tatiana I. Danilova
Email: ftizdti@mail.ru

Индикатором эпидемического благополучия по туберкулезу является заболеваемость детей. В Ленинградской области заболеваемость детей 0-17 лет снизилась в 1,5 раза – с 11,6 в 2016 г. до 6,4 на 100 тыс. населения в 2020 г. (2019 г. – 7,7; 2018 – 8,2; 2017 г. – 9,4; 2016 г. – 11,6). При благоприятной тенденции снижения заболеваемости особую озабоченность вызывают случаи выявления туберкулеза среди детей в очагах туберкулезной инфекции.

Заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции (ОТИ) Ленинградской области имеет тенденцию к увеличению: от 129,0 на 100 тыс. в 2016 г. до 217,4 на 100 тыс. в 2020 г. Максимум 330,5 на 100 тыс. зарегистрирован в 2017 г., что превысило общую заболеваемость детей в 35 раз. Уровень этих показателей напрямую связан с мероприятиями в ОТИ, направленными на предупреждение распростране-

ния туберкулеза среди окружения: разобщение с источником инфекции, проведение превентивной химиотерапии (ХТ), диспансерное наблюдение за контактными (обследование с использованием иммунологических тестов и рентгенологических методов) [2]. По данным отдельных авторов, индикатором степени эпидемической опасности ОТИ является результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, доказавшим свою эффективность в скрининге туберкулезной инфекции [1, 6, 11]. Наиболее уязвимой группой риска заболевания туберкулезом в ОТИ являются дети младше 5 лет при наличии низкой приверженности законных представителей к выполнению рекомендаций врача и отсутствию заключительной дезинфекции [3].

Наибольший риск представляют ОТИ с лекарственно-устойчивым (множественная (МЛУ)

и широкая (ШЛУ) устойчивость) возбудителем, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией [5]. Наблюдение за детьми из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции имеет свои особенности [9]. В развитии туберкулеза у ребенка из ОТИ негативную роль играет и отсутствие иммунизации вакциной БЦЖ-М детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей, после проведения трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку [7]. Последнее зачастую связано с социальной дезадаптацией семьи, наркозависимостью родителей. На качество антенатальной профилактики (вертикальной профилактики) влияют сроки начала наблюдения беременных с ВИЧ-инфекцией в центре СПИДа. В этих случаях особое значение приобретает междисциплинарное взаимодействие врачей фтизиатров и инфекционистов.

Трудности лечения детей младшего возраста из ОТИ с МЛУ обусловлены сложностями подбора схемы лечения. Новые препараты, доступные для терапии взрослых пациентов с МЛУ ТБ [4, 8, 10], имеют ограничения по применению у детей младшего возраста, однако могут быть назначены по решению врачебной комиссии (ВК). Новый препарат бедаквилин назначают детям младшего возраста в дозе 200 мг в день в течение 14 дней, затем 100 мг три раза в неделю в течение 22 нед. На фоне приема бедаквилина проводится контроль ЭКГ 1 раз в неделю в течение 1 мес. приема препарата, затем 1 раз в месяц.

Приводим клиническое наблюдение случая генерализованного туберкулеза у ребенка из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции с лекарственно-устойчивым туберкулезом, из очага смерти.

Мальчик Т., 3 года 8 месяцев.

Анамнез жизни: родился от 4-й беременности, 3-х родов на 37-й неделе гестации. Масса при рождении – 3750 г, длина тела – 56 см. На искусственном вскармливании с рождения. Перинатальный контакт с ВИЧ-позитивной матерью, состоит на диспансерном учете с рождения. Получал родовую и послеродовую химиопрофилактику двумя антиретровирусными препаратами в течение месяца.

Фтизиатрический анамнез: БЦЖ не вакцинирован. В августе 2017 г. в возрасте 6 месяцев ребенок взят на учет фтизиатра по семейному контакту с отцом. Диагноз отца «генерализованный туберкулез, МБТ(+), МЛУ (H R S E Z): милиарный туберкулез почек МБТ(+), туберкулезный менингит, туберкулез периферических лимфатических узлов». Лекарственная устойчивость (из отделяемого свища лимфоузла) к H Et Pas K S E Z. Смерть 16.10.2017 г.

Анамнез заболевания: болен с октября 2017 г. (8 мес.), когда отмечалась лихорадка до 39,0°C, симптомы интоксикации. 16.10.2017 г. госпитализирован в детское инфекционное отделение с диагнозом ОРВИ. При рентгенологическом обследовании выявлены изменения верхней доли правого легкого в

виде инфильтрации. Заподозрена острая внебольничная пневмония, назначен курс антибактериальной терапии, без существенной динамики. Учитывая факторы риска – отсутствие БЦЖ и семейный контакт с больным МЛУ-туберкулезом с МБТ(+), ребенок переведен в специализированное детское туберкулезное отделение, где решением ВК был взят на учет в I группу диспансерного наблюдения и назначен основной курс лечения по IV режиму химиотерапии (РХТ) по схеме: капреомицин, пипразинамид, линезолид, циклосерин, левофлоксацин (См Z Lzd Cs Lfx).

На фоне лечения кожные иммунологические пробы оставались нормергическими (проба Манту – папула 6 мм, проба с диаскинтестом – папула 7 мм), рентгенологически отмечена положительная динамика. Интенсивная фаза ХТ составила 9 мес., после чего ребенок переведен на фазу продолжения по схеме: Cs Lfx Z Lzd. На фоне терапии в фазу продолжения отмечено нарастание чувствительности к туберкулезным аллергенам (проба Манту – папула 13 мм, проба с диаскинтестом – папула 12 мм). В анализе крови отмечены тенденция к лейкопении, гиперферментемия. У ребенка зарегистрирован нейротоксический эффект (менингизм, нарушение походки), ухудшение состояния – лихорадка до гектических подъемов температуры тела. Решением консилиума фаза продолжения возобновлена по схеме Z Lfx Cs с отменой Lzd и проводилась на фоне гепатопротекторов, витаминов В₁, В₆, С, бронхолитиков, зубиотиков. Отмечено угасание чувствительности кожных проб (проба Манту – 9 мм, проба с диаскинтестом – 5 мм, при проведении квантиферонового теста получен положительный результат). При этом отмечены отрицательная рентгенологическая динамика в виде нарастания очаговых изменений в обоих легких сливного характера, конгломератное увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) (рис. 1а).

Переведен в детское отделение ФГБУ «СПб НИИФП», где находился с 27.01.2020 г. по 21.04.2020 г. При поступлении выполнена бронхоскопия с игловой биопсией бифуркационных лимфатических узлов. Гистологическое заключение: в биоптате – продуктивно-некротическое воспаление, характерное для туберкулеза. КУМ ++++. Из материала биопсии методом ПЦР-РТ выделена ДНК МБТ, а также из аспирата из бронхов методом ПЦР-РТ выделена ДНК МБТ. При посеве биоптата (Bactec-960) – получен рост МБТ, установлена лекарственная устойчивость – Z EtO.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) 05.03.2020 г. отмечены: нарастание объема инфильтративных изменений в С₄ правого легкого с сохранением выраженного увеличения ВГЛУ с массивными зонами некроза; накопление контрастного вещества по периферии бронхопульмональных лимфоузлов (размером 36 × 49 мм) (рис. 1б).

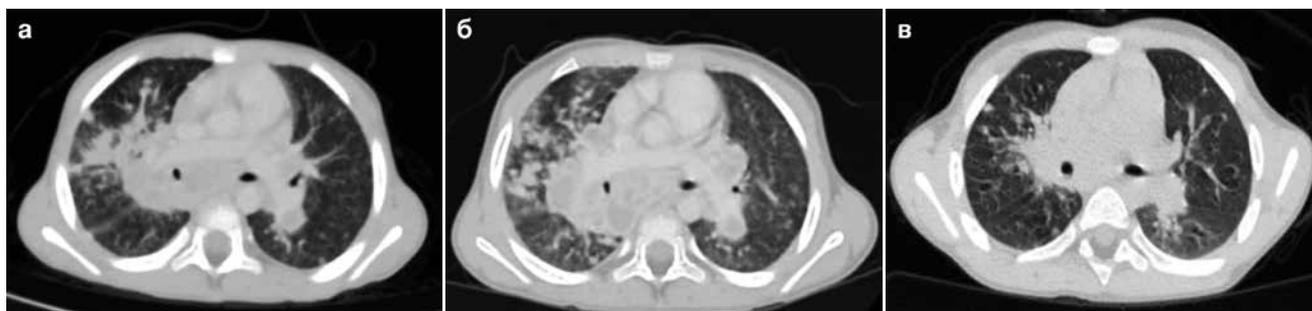


Рис. 1. МСКТ ОГК: а) 21.01.2020 г. – нарастание очаговых изменений в обоих легких сливного характера, конгломератное увеличение внутригрудных лимфатических узлов; б) 05.03.2020 г. – нарастание объема инфильтративных изменений в S₄ правого легкого. Сохраняется выраженное увеличение внутригрудных лимфатических узлов с массивными зонами некроза и накопление контрастного вещества по периферии лимфоузлов (размером 36 × 49 мм бронхопультмональные); в) 20.11.2020 г. – по сравнению с 05.03.2020 г. – положительная динамика: частичное уменьшение изменений в легких, внутригрудных лимфатических узлах

Fig. 1. Chest MSCT: a) 21.01.2020 – progression of fusing focal changes in both lungs, conglomerate swelling in the intrathoracic lymph nodes; б) 05.03.2020 – progression of infiltrative changes in S₄ of the right lung. Intense swelling of intrathoracic lymph nodes persists with massive zones of necrosis and accumulation of the contrast agent along the periphery of the lymph nodes (36 × 49 mm bronchopulmonary ones); в) 20.11.2020 – compared to 05.03.2020 – positive changes: partial decrease in changes in the lungs and intrathoracic lymph nodes

В связи с сохраняющейся лихорадкой до 39-40°С, нарастанием изменений в легких на фоне адекватной ХТ динамику результатов кожных иммунологических проб на фоне лечения (нормализация реакции на фоне положительной динамики и выраженное угасание на фоне прогрессирования специфического процесса) консультирован иммунологом. Диагноз «первичный иммунодефицит с преимущественным нарушением в В-клеточном звене?» Ребенку назначена ежемесячная заместительная терапия иммуноглобулином G (октагам 5% 100 мг в/в с 01.04.2020 г. ежемесячно).

Учитывая тяжесть состояния, выраженность системной воспалительной реакции, неэффективность предыдущего курса ХТ, решением ВК пациент переведен на повторный курс IV РХТ с приемом 7 противотуберкулезных препаратов: Z Trd Mfx Lzd Cm, Мр + старт Bdq 0,2 г в течение 10 дней, затем 0,1 г три раза в неделю до 6 мес. От матери ребенка получено информированное согласие на прием препарата.

Переведен в детское отделение Областной туберкулезной больницы в г. Выборге 22.04.2020 г. В объективном статусе при поступлении: состояние

больного средней степени тяжести. Масса тела – 14 300 г, рост – 100 см. Окружность грудной клетки – 55 см (дисгармоничный, мезосоматический тип развития). Ежедневно регистрировалось повышение температуры до 39,8°С. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот увеличен в объеме, вздут, печень + 5 см ниже края реберной дуги, селезенка + 3 см. Менингеальных симптомов нет.

При поступлении в общем анализе крови отмечалась анемия со снижением гемоглобина до 104 г/л, СОЭ 46 мм/ч, лейкопения. В биохимическом анализе крови нарастание уровня трансаминаз до 3-кратного увеличения от нормы (табл. 1, 2).

При проведении бактериологического исследования смыва из верхних дыхательных путей: КУМ-, посев роста не дал на жидких (Bactec) и плотных питательных средах. Кровь ИФА на ВИЧ от 13.05.2020 г. и 06.06.2020 г. – отрицательно. Снят с учета по перинатальному контакту по В23 14.07.2020 г.

Рентгенологически от 24.04.2020 г. и от 27.05.2020 г. на обзорной рентгенограмме ОГК уве-

Таблица 1. Общий анализ крови

Table 1. General blood count

Дата	WBC	RBC	HGB	HCT	PLT	п/я	с/я	э	м	л	СОЭ
23.04.2020	3,02	4,45	104	30,70	890	6	51	6	5	32	42
20.05.2020	11,26	4,36	100	29,70	574	1	77	6	8	8	25
22.06.2020	7,4	3,90	88	25,07	617	2	62	2	5	29	46
22.07.2020	16,62	3,5	78	22,49	501	1	82	2	4	11	35
24.08.2020	5,1	4,7	116	33,4	384	2	42	6	9	41	15
23.09.2020	3,69	5,29	143	41,33	201	3	22	12	4	59	7
26.10.2020	2,89	5,26	143	41,18	285	2	52	8	5	33	6
15.12.2020	4,97	5,05	143	39,42	192	3	32	3	13	49	3
21.01.2021	4,46	4,5	131	36,6	244	1	46	4	11	38	3

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Table 2. Blood chemistry

Дата	Глюкоза	О. билирубин	О. белок	Мочевина	Креатинин	АЛТ	АСТ	ЩФ	СРБ
23.04.2020	5,6	7,9	69,3	2,8	32,7	119,5	124,3	60,3	-
25.05.2020	5,1	9,0	68,1	2,2	34,9	114,1	111,1	158,0	5,0
29.06.2020	5,4	11,0	59,5	2,99	42,1	25,2	41,0	48,0	4,4
20.07.2020	4,7	5,0	63,2	3,0	27,4	16,6	38,1	26,6	10,7
19.08.2020	5,4	5,9	70,3	2,4	34,9	20,3	50	24,1	4,6
23.09.2020	4,5	5,9	61,8	2,5	30	36	75,5	36,4	2,6
26.10.2020	4,9	8,9	65	3,15	41,8	58,9	95,3	41,3	0,4
15.12.2020	4,5	8,0	67,8	2,4	34,3	41,9	71,6	39,8	0,3
18.01.2021	5,2	10,2	68,4	3,3	18,0	38,0	68,9	46,1	0,5

личение внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональных групп с обеих сторон, инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого, осумкованный плеврит (рис. 2а, 2б).

ЭКГ от 24.04.2020 г. – отклонений от нормы не выявлено: синусовая тахикардия, ЧСС – 140 в мин, RR 0,42; PQ 0,11; QRS 0,07; QT 0,27; QT (н) 0,27; 29.04.2020 г. решением ВК схема ХТ скорректирована: Bdq Lfx Z Pas Mr внутривенно. Патогенетическая терапия дополнена преднизолоном 1 мг/кг (максимальная суточная доза 13,3 мг) до 3 нед. с постепенным снижением до поддерживающей 2,5 мг на фоне всего курса, продолжена симптоматическая терапия октагамом.

На фоне лечения в течение 6 мес. отмечена положительная клиническая динамика. Масса тела увеличилась до 17 кг, отмечена стойкая нормализация температуры тела, общее состояние расценивалось

как удовлетворительное (аппетит хороший, ребенок активен, легко и быстро вступает в контакт, сон хороший). В общем анализе крови отмечено повышение уровня гемоглобина до 143 г/л, снижение СОЭ до 7 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено существенное снижение уровня трансаминаз и С-реактивного белка (табл. 1, 2). На фоне терапии проводился ежемесячный мониторинг ЭКГ, отклонений не выявлено.

Рентгенологически отмечена хорошая положительная динамика в виде уменьшения выраженности инфильтративных изменений в проекции верхней доли правого легкого, восстановления лимфоаденопатии ВГЛУ всех групп (рис. 2в, 2г). По данным КТ ОГК 20.11.2020 г. – по сравнению с КТ от 05.03.2020 г. – положительная динамика: частичное рассасывание изменений в легких, умень-



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма ОГК: а) 24.04.2020 г. увеличение внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональных групп с обеих сторон, инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого, осумкованный плеврит; б) 27.05.2020 г. увеличение бронхопульмональных групп внутригрудных лимфоузлов с обеих сторон, нарастание инфильтрации в верхней доле правого легкого, осумкованный плеврит; в) 21.09.2020 г. положительная динамика, в виде уменьшения размеров внутригрудных лимфоузлов; г) 19.10.2020 г. положительная динамика в виде уменьшения выраженности инфильтративных изменений; д) 01.02.2021 г. положительная динамика в виде уменьшения лимфоаденопатии внутригрудных лимфоузлов всех групп и выраженности инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого; восстановление пневматизации легких

Fig. 2. Plain chest X-ray: а) 24.04.2020, swollen intrathoracic lymph nodes of the bronchopulmonary groups on both sides, infiltrative changes in the upper lobe of the right lung, encapsulated pleurisy;

б) 27.05.2020, swelling of bronchopulmonary groups of intrathoracic lymph nodes on both sides, an increase in infiltration in the upper lobe of the right lung, encapsulated pleurisy;

в) 21.09.2020, positive changes in the form of a decreased the size of intrathoracic lymph nodes;

г) 19.10.2020, positive changes in the form of decreased severity of infiltrative changes;

д) 01.02.2021, positive changes in the form of decreased lymphadenopathy of the intrathoracic lymph nodes of all groups and lower severity of infiltrative changes in the upper lobe of the right lung; restoration of the lung pneumatization

шение лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов (рис. 1в).

Чувствительность кожных иммунологических проб от 19.10.2020 г.: проба Манту – папула 3 мм, проба с диаскинтестом – отрицательная.

При микробиологическом исследовании смыва из верхних дыхательных путей КУМ не обнаружены, результат посева на жидких (Vactec) и плотных питательных средах – отрицательный. По УЗИ органов брюшной полости от 24.12.2020 г. – гепатомегалия (10,24 × 11,74 × 12,04 см), диффузные изменения печени, эхогенность незначительно повышена; спленомегалия (9,0 × 4,50 см), кальцинаты и очаговые изменения; забрюшинные лимфатические узлы до 2,78 см, в воротах селезенки до 1,90 см, в воротах печени до 2,50 см.

Ребенок переведен на фазу продолжения ХТ туберкулеза по схеме: Z Pas Lfx Cs.

При повторном обследовании в консультативно-диагностическом центре ФГБУЗ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» 01.02.2021 г. установлен диагноз «первичный иммунодефицит, гипер-IgM-синдром». Рекомендовано: регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами по жизненным показаниям пожизненно один раз в четыре недели в дозе 0,5 г/кг.

Через 9 мес. лечения на обзорной рентгенограмме ОГК отмечены: дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения лимфоаденопатии ВГЛУ всех групп и выраженности инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого, восстановления пневматизации легких; уменьшение выраженности лимфоаденопатии ВГЛУ всех групп (рис. 2д).

Ребенок продолжил наблюдение по I ГДУ с основным диагнозом: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональных групп с обеих сторон и бифуркационной группы в фазе рассасывания, осложненный бронхолегочным поражением верхней доли правого легкого. Осумкованный плеврит справа. МБТ(-), лекарственная устойчивость (Z Eto). Абациллирован с 29.04.2020 г. Абдоминальный туберкулез: туберкулез мезентериальных лимфатических узлов, туберкулез селезенки. I ГДУ.

Первичный иммунодефицит. Гипер-IgM-синдром.

Семейный туберкулезный контакт МБТ(+), МЛУ (H R S E Z). Очаг смерти.

IV А ГДУ. Далее лечение было успешно продолжено по IV режиму в фазе продолжения Z Pas Lfx Cs до 180 доз.

Заключение

Рассматриваемый случай длительного лечения осложненного течения туберкулеза множественных локализаций на фоне первичного иммунодефицита ребенка раннего возраста из очага смерти от туберкулеза наглядно демонстрирует сложности подбора терапии у детей в современных условиях на фоне ряда неблагоприятных факторов. Наряду с заместительной терапией иммунодефицитного состояния, успех многокомпонентной терапии достигнут в том числе включением в схему ХТ препарата бедаквилин в течение 6 мес. На фоне применения схемы с бедаквилином у ребенка через 2 мес. прекратилось бактериовыделение, к концу курса схемы с бедаквилином отмечена выраженная положительная рентгенологическая динамика, которая сохранялась на протяжении последующих 6 мес. Согласно инструкции по медицинскому применению терминальный период полувыведения (T_{1/2} терм) бедаквилина составляет около 5,5 мес., что, вероятно, и способствовало дальнейшему рассасыванию специфических изменений у ребенка. Фактором риска неблагоприятного течения туберкулезного процесса, безусловно, являлось отсутствие вакцинации против туберкулеза и наличие первичного иммунодефицита – гипер-IgM-синдром.

При включении препарата бедаквилин в схему ХТ ребенка моложе 5 лет при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью на протяжении 6-месячного курса нежелательных явлений не отмечено. Схема ХТ, включающая препарат бедаквилин с другими противотуберкулезными препаратами, лекарственная чувствительность к которым была сохранена, позволила достичь клинического излечения.

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. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
2. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)

3. Бармина Н. А., Барышникова Л. А. Характеристика проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков с установленным источником заражения на примере Пермского края // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 21-28.
4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
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 ред. И.А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
6. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
7. Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 г. (ред. от 09.12.2020 г.) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2014 № 32115).
8. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.
9. Федеральные клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей». – М., 2020 г.
10. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». М., 2020.
11. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № S59. – PA4524.
3. Barmina N.A., Baryshnikova L.A. Characteristics of manifestations of tuberculosis infection in children and adolescents with the identified index case using Perm Krai as an example. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2019, vol. 14, no. 2, pp. 21-28. (In Russ.)
4. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
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. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
7. Edict no. 125n by the Russian Ministry of Health as of 21.03.2014 On Approval the National Vaccination Calendar and Vaccination Calendar Based on Epidemic Indications (Revision as of 09.12.2020). (Registration no. 32115 by Russian Ministry of Justice as of 25.04.2014). (In Russ.)
8. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
9. *Federal klinicheskie rekomendatsii VICH-infektsiya u detey*. [Federal guidelines on HIV infection in children]. Moscow, 2020.
10. *Federalnyye klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u vzroslykh*. [Federal clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Moscow, 2020.
11. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59, PA4524.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер»,
188560, Ленинградская область, Сланцевский район,
г. Сланцы, ул. Ленина, д. 20.
Факс: 412-00-04.

Данилова Татьяна Ивановна
кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 412-01-63.
E-mail: ftizdti@mail.ru

Бармина Наталья Александровна
кандидат медицинских наук,
заведующая консультативным детским отделением
для детей и подростков.
Тел.: 412-01-45.
E-mail: tublo@yandex.ru

Корнеев Юрий Валентинович
главный врач, заслуженный врач РФ.
Тел.: 412-01-45.
E-mail: tublo@yandex.ru

ГКУЗ «Областная туберкулезная больница в городе Выборге»,
188800, Ленинградская обл., г. Выборг, Сборная ул., д. 2.
Тел.: 8 (81378) 2-78-38.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Leningrad Regional TB Dispensary,
20, Lenina St., Slantsy,
Slantsevsky Region,
Leningrad Region, 188560.
Fax: 412-00-04.

Tatiana I. Danilova
Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Medical Activities.
Phone: 412-01-63.
Email: ftizdti@mail.ru

Natalya A. Barmina
Candidate of Medical Sciences,
Head of Consultative Pediatric Department
for Children and Adolescents.
Phone: 412-01-45.
Email: tublo@yandex.ru

Yury V. Korneev
Chief Doctor, Doctor of Superior Merritt of Russia.
Phone: 412-01-45.
Email: tublo@yandex.ru

Vyborg Regional Tuberculosis Hospital,
2, Sbornaya St., Vyborg, Leningrad Region, 188800.
Phone: +7(81378) 2-78-38.

Борисова Евгения Сергеевна

заместитель главного врача по медицинской части.

E-mail: orto_vyborg@mail.ru

Максимова Людмила Алексеевна

заведующая детским туберкулезным отделением.

E-mail: orto_vyborg@mail.ru

Evgeniya S. Borisova

Deputy Head Doctor for Medical Activities.

Email: orto_vyborg@mail.ru

Liudmila A. Maksimova

Head of Pediatric Tuberculosis Department.

Email: orto_vyborg@mail.ru

Поступила 25.02.2021

Submitted as of 25.02.2021



Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: распространенность, некоторые препараты и механизмы их воздействия. Часть 2*

Н. В. ОРЛОВА¹, О. Д. ОСТРОУМОВА², Е. В. ШИХ³, С. В. СМЕРДИН⁴, Е. В. РЕБРОВА³, В. А. ДЁ²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

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

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

⁴ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализировано 49 источников литературы о нежелательных лекарственных реакциях, возникающих при терапии противоопухолевыми препаратами. Представлены данные о пневмотоксичности и ее клинических проявлениях для таких противоопухолевых препаратов, как блеомицин, бусульфид, циклофосфамид, хлорамбуцил, метотрексат, производные нитрозомочевины, таксаны, при этом механизмы развития поражения легких не совсем ясны, что требует дальнейших исследований. Для профилактики лекарственно-индуцированного поражения легких необходима информированность практикующих врачей разных специальностей, прежде всего терапевтов, ревматологов, клинических иммунологов, пульмонологов, фтизиатров, онкологов, ввиду неспецифичности симптомов лекарственно-индуцированного поражения легких и применения противоопухолевых лекарственных средств не только при развитии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения легких, противоопухолевые препараты, пневмотоксичность, нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В., Смердин С. В., Реброва Е. В., Дё В. А. Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: распространенность, некоторые препараты и механизмы их воздействия. Часть 2 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-54-60>

Lung Injury Induced by Antitumor Drugs: Prevalence, Certain Drugs and Their Mechanisms of Action. Part 2*

N. V. ORLOVA¹, O. D. OSTROUMOVA², E. V. SHIKH³, S. V. SMERDIN⁴, E. V. REBROVA³, V. A. DYD²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article analyzes 49 publications on adverse drug reactions occurring during therapy with antitumor drugs. It presents data on pneumotoxicity and its clinical manifestations for such anticancer drugs as bleomycin, busulfan, cyclophosphamide, chlorambucil, methotrexate, nitrosourea derivatives, and taxanes, while the mechanisms of lung injury are not entirely clear and require further research. The prevention of drug-induced lung injury requires raising awareness among practicing physicians of different specialties, primarily general practitioners, rheumatologists, clinical immunologists, pulmonologists, phthisiologists, and oncologists due to non-specific manifestations of drug-induced lung injury and the use of antitumor drugs for other diseases apart from cancer.

Key words: drug-induced lung injury, antineoplastic drugs, pneumotoxicity, adverse drug reactions

For citations: Orlova N.V., Ostroumova O.D., Shikh E.V., Smerdin S.V., Rebrova E.V., Dyo V.A. Lung injury induced by antitumor drugs: prevalence, certain drugs and their mechanisms of action. Part 2. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 54-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-54-60>

Для корреспонденции:

Остроумова Ольга Дмитриевна
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Correspondence:

Olga D. Ostroumova
Email: ostroumova.olga@mail.ru

Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛИПЛ) составляют 10% всех ятрогенных осложнений [17]. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны органов дыхания могут встречаться при применении лекарственных средств (ЛС) из

разных фармакологических групп. Одной из групп ЛС, наиболее часто сопровождающихся НЛР, в том числе со стороны дыхательной системы, являются противоопухолевые препараты. На современном этапе развития онкологической помощи происхо-

* Обзор «Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1» опубликован в номере 7-2021 стр. 55-62.

* The Review of Lung Injury Induced by Antitumor Drugs: Diagnosis, Features of the Clinical Course, Risk Factors, Differential Diagnosis, Treatment, and Prevention. Part 1 was published in Iss. 7, 2021, pp. 55-62

дит активное внедрение новых эффективных ЛС, включая инновационные иммунотерапевтические и таргетные препараты, что объясняет актуальность изучения НЛР. Противоопухолевые ЛС характеризуются высокой токсичностью, низкой избирательностью, небольшой шириной терапевтического действия и выраженностью побочных эффектов при использовании терапевтических доз [38]. Рост количества НЛР также связан с тем, что увеличивается продолжительность жизни онкологических пациентов, значительно возросло количество используемых ЛС, а также увеличивается продолжительность воздействия цитотоксических агентов [28].

По частоте развития НЛР со стороны дыхательной системы находятся на 3-м месте после поражения кожи и органов пищеварения. Популяционное исследование показало, что частота дыхательной недостаточности, обусловленной ЛИПЛ, составила 6,6 на 100 тыс. пациенто-лет [16]. Летальность, связанная с легочными токсическими эффектами высокодозной химиотерапии, достигала до 3% [23]. По некоторым оценкам исследователей, ту или иную форму легочных НЛР обнаруживали от 1 до 50% всех пациентов, получавших противоопухолевые ЛС, хотя частота их возникновения варьировала в зависимости от конкретного ЛС, дозы и других факторов [7, 10, 20]. Так, частота легочных НЛР при применении моноклональных антител против иммунных контрольных точек – ингибиторов PD1 – составляла 1-5%, при лечении блеомицином она увеличивалась до 10%, а при терапии кармустином в дозе 600-800 мг/м² достигала 50% [23, 39].

Учитывая, что риск развития ЛИПЛ зависит от множества факторов и информация порой неоднозначная, а применение противоопухолевых средств уже давно вышло за границы онкологии, мы посчитали необходимым в представленном обзоре рассмотреть **противоопухолевые препараты, способные вызывать ЛИПЛ.**

Блеомицин

Блеомицин – противоопухолевый антибиотик, выделенный из штамма *Streptomyces verticillus* в 1966 г. [32], который сегодня успешно применяется для лечения различных злокачественных новообразований, преимущественно зародышевых опухолей и лимфомы Ходжкина. По мнению многих авторов, основным ограничением терапии блеомицином являлась возможность развития угрожающего жизни интерстициального легочного фиброза (также называемого фиброзирующим альвеолитом) у 10% пациентов, получающих препарат [11, 34, 45]. К другим, менее распространенным формам поражения легких относятся организуемая пневмония и гиперчувствительный пневмонит [11]. Противоопухолевый эффект блеомицина уникален и, как полагали, связан с образованием одно- и двухцепочечных разрывов ДНК комплексом блеомицина, ионов железа и молекулярного кислорода [11, 26]. Считалось, что блеомицин инактивируется *in vivo* ферментом

блеомицингидролазой, цитозольной аминопептидазой, которая обладает более низкой активностью в коже и легких. При этом механизм повреждения легких, вызванного блеомицином, не совсем ясен, но, вероятно, мог бы включать компоненты окислительного повреждения, относительный дефицит дезактивирующего фермента блеомицин-гидролазы, генетическую восприимчивость и выработку воспалительных цитокинов. По данным ряда авторов, окислительное повреждение легких представляется важным в патофизиологии повреждения легких и антиоксиданты могут улучшить этот процесс [45]. В исследованиях описано влияние уровня железа в крови на токсичность препарата. Так, истощение железа хелаторами снижало токсичность блеомицина как *in vitro*, так и *in vivo*, вероятно, вторично по отношению к снижению продукции свободных радикалов [29, 45].

Бусульфан

Бусульфан – цитостатическое ЛС алкилирующего действия, которое ранее использовалось для лечения хронического миелолейкоза, но в настоящее время препарат входит в подготовительную схему терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГХТ). Бусульфан один из первых цитотоксических препаратов, у которого зафиксирована легочная токсичность, включающая: острое повреждение легких, хронический интерстициальный фиброз и альвеолярное кровоизлияние [36, 41]. Симптомы поражения легких, по данным разных авторов, встречались менее чем у 8% пациентов, получающих бусульфан, а частота развития легочной токсичности была одинакова у детей и взрослых [9, 18, 22, 46]. Большинство ранних данных у пациентов, получавших только бусульфан по поводу хронического миелолейкоза, состояли из единичных сообщений о случаях развития поражения легочной ткани [36, 41]. Однако так как бусульфан в настоящее время применяется в виде комбинированной терапии с другими миелосупрессивными химиотерапевтическими препаратами и/или лучевой терапии, до начала ГХТ определить, какой из препаратов вызвал легочную токсичность, не всегда удается. Согласно современным данным, частота развития легочной токсичности на фоне терапии бусульфана в составе комбинированной терапии была различной, а интерпретация осложнялась конкурирующими причинами легочной токсичности [8, 15, 33, 37, 46], в частности цитомегаловирусным пневмонитом.

Циклофосфамид

Циклофосфамид – это алкилирующее средство, которое используется в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения различных злокачественных процессов. Он также обладает иммуносупрессивными свойствами и все чаще используется для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с глюкокортикостероидами.

Длительное применение циклофосфамида связано с множеством значительных побочных эффектов, таких как выпадение волос, лейкопения, геморрагический цистит, бесплодие, развитие вторичных злокачественных новообразований и пневмотоксичность. Гистологические данные, наблюдаемые у пациентов с легочной токсичностью циклофосфамида, неспецифичны. Как отмечали A. Segura et al. (2001), характерной картиной являлось наличие атипичных клеток в альвеолярном и бронхиальном эпителии, гиперплазия пневмоцитов II типа, а также интерстициальный и альвеолярный отек и фиброз [43]. Ряд авторов наблюдали диффузное повреждение альвеол, организующую пневмонию (облитерирующий бронхолит) и альвеолярное кровоизлияние, а также картину, неотличимую от обычного интерстициального пневмонита [13, 47, 48]. Среди пациентов с поздним развитием легочной токсичности наблюдалась картина плевропаренхиматозного фиброэластоза, поражающего верхний и боковой отделы плевры [3, 5, 12, 19].

Исходно препарат циклофосфамид считался нетоксичным для легких, так как он метаболизируется в печени и в меньшей степени в легких до токсичных метаболитов – 4-гидроксициклофосфамида, акролеина и фосфорамиды. При этом часть исследователей указывали, что легочная ткань может различаться по своей способности локально метаболизировать циклофосфамид, а восприимчивость к индуцированному циклофосфамидом фиброзу легких у человека может зависеть от генетических различий в местном метаболизме легочных ЛС [31].

Хлорамбуцил

Хлорамбуцил – алкилирующее химиотерапевтическое средство, которое применялось в основном для лечения хронического лимфолейкоза, однако может использоваться и в качестве иммуносупрессивного средства при рефрактерных аутоиммунных и воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит и саркоидоз. В то время как легочная токсичность других алкилирующих химиотерапевтических средств, таких как бусульфид и циклофосфамид, хорошо известна, индуцированное хлорамбуцилом повреждение легких встречается редко [35]. В обзоре литературы есть данные о единичных случаях поражения [11, 25]. Наиболее распространенной картиной повреждения легких у пациентов, получавших хлорамбуцил, являлись: хронический интерстициальный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, легочный фиброз и организующаяся пневмония (облитерирующий бронхолит) [11, 25, 44]. В исследованиях отмечено, что интерстициальное заболевание легких могло развиваться как во время приема хлорамбуцила, так и после его прекращения [11, 25, 44].

Современные клинические испытания хлорамбуцила более чем у 600 пациентов с онкогематологией не выявили ни одного случая пневмонита, индуцированного хлорамбуцилом [14, 44, 49], что может

быть связано с низкой частотой развития пневмотоксичности, а возможно, с недостаточным наблюдением за пациентами после завершения терапии и отсутствием информированности специалистов.

Метотрексат

Наиболее широко применяется в практике различных специалистов. Как показали ранние исследования, метотрексат, являясь аналогом витамина фолиевой кислоты, ингибировал клеточную пролиферацию, вызывая острый внутриклеточный дефицит некоторых фолиевых коферментов. Это ухудшало внутриклеточный транспорт одиночных углеродных групп и приводило к нарушению синтеза тимидина, ДНК и РНК. Помимо антипролиферативного действия, установлено, что метотрексат обладал противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [41]. Это позволило использовать его для лечения различных злокачественных новообразований, злокачественных соединительной ткани, а также псориаза. При этом также установлено, что метотрексат обладал и токсическим действием, поражая легкие, печень и костный мозг [24].

По данным ряда авторов, пневмотоксичность чаще всего возникала после нескольких недель – месяцев терапии низкими дозами метотрексата перорально, но могла возникать и после относительно кратковременного курса внутривенного или интратекального введения более высоких доз препарата [24, 30]. Так, по данным метаанализа, представленного еще в 2000 г., включавшего 123 случая метотрексатного пневмонита, около 50% из них возникали у пациентов, получавших терапию ревматоидного артрита (от 2,5 до 15 мг в неделю), около 20% возникли во время интенсификации/консолидации лечения лейкоза (от 20 до 80 мг в неделю), а 8% – у пациентов, получавших лечение от других злокачественных новообразований (от 15 до 1 400 мг в неделю) [24]. Точную частоту возникновения легочной токсичности метотрексата трудно оценить, что обусловлено комбинированной терапией метотрексатом с другими цитотоксическими препаратами, наличием у пациентов инфекционных заболеваний или основного патологического процесса, способных поражать легкие и плевру [47]. По данным большинства авторов, острая легочная токсичность развивалась у 1-8% пациентов, получающих метотрексат по поводу ревматических заболеваний, включая ревматоидный артрит, однако существуют мнения, что заболеваемость достигает 33% [21, 27, 40, 42].

По данным систематического обзора, представленного уже в 2009 г., включавшего 3 463 пациента с ревматоидным артритом, получавших метотрексат, у 84 пациентов (2%) развились проявления легочной токсичности, 15 из которых были случаи пневмонита, обусловленного метотрексатом (0,43%) [41]. Средняя продолжительность применения метотрексата составила 36,5 мес., а средняя доза – 8,8 мг/нед.

Производные нитрозомочевины

Производные нитрозомочевины, класс ДНК-алкилирующих агентов, включают кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) и фотемустин. Легочная токсичность была описана после лечения всеми этими препаратами [4].

Производные нитрозомочевины использовались преимущественно для лечения лимфомы, опухолей головного мозга и меланомы, при которых лечение длительное. Кармустин и ломустин также применялись в однократных дозах или кратковременных курсовых схемах при трансплантации ГХТ в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами [2].

После проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток у пациентов возникал синдром идиопатической пневмонии (ИПС), который представлял собой гетерогенную группу неинфекционных заболеваний, связанных с поражением легких, имеющих общие патологические проявления интерстициального пневмонита и/или диффузного повреждения альвеол. ИПС характеризовался широко распространенным альвеолярным повреждением, определяемым как помутнение на рентгенограмме грудной клетки или компьютерной томограмме. Клиническая картина обычно представляла собой острое начало, одышку и кашель, наличие или отсутствие лихорадки и быстрое прогрессирование до гипоксемии и дыхательной недостаточности [1]. При этом данные изменения можно интерпретировать и как поражения, обусловленные проводимой терапией, и как прогрессирование сопутствующих заболеваний органов дыхания, в том числе инфекционной этиологии.

Таксаны

Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) относятся к цитостатическим ЛС растительного происхождения с широким спектром противоопухолевой активности. Эти ЛС, являясь митотическими ядами, влияют на пролиферацию раковой клетки путем блокирования внутриклеточного белка тубулина. Оба препарата были введены в клиническую онкологию в 1990-х гг.

Таксаны могут индуцировать повреждение легких с помощью различных механизмов. По мнению D. Bielopolski et al. (2017), наиболее характерно для паклитаксела или доцетаксела пневмотоксичность, интерстициальный пневмонит, которые развивались как в течение нескольких дней/недель после начала терапии, так и позже в ходе терапии [6]. В то же время интерстициальный пневмонит менее распространен при терапии набпаклитакселом и кабазитакселом (полусинтетические производные таксана), которые использовались для лечения рака предстательной железы [6].

Заключение

ЛИПЛ многообразны и могут вызываться большим количеством противоопухолевых препаратов из разных групп, что требует ранней диагностики и своевременной коррекции. А повышение информированности практикующих врачей разных специальностей о возможном развитии ЛИПЛ на фоне приема противоопухолевых ЛС, как следствие, должно способствовать их профилактике.

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. Ahya V.N. Noninfectious Acute lung injury syndromes early after hematopoietic stem cell transplantation // *Clin. Chest Med.* – 2017. – № 38 (4). – P. 595.
2. Alessandrino E. P., Bernasconi P., Colombo A. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – № 25. – P. 309.
3. Becker C. D., Gil J., Padilla M. L. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? // *Mod. Pathol.* – 2008. – № 21. – P. 784.
4. Bertrand M., Wémeau-Stervinou L., Gauthier S. New toxicity of fotemustine: diffuse interstitial lung disease // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2012. – № 139. – P. 277.
5. Beynat-Mouterde C., Beltramo G., Lezmi G. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents // *Eur. Respir. J.* – 2014. – № 44. – P. 523.
6. Bielopolski D., Evron E., Moreh-Rahav O. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature // *J. Chemother.* – 2017. – № 29. – P. 113.
7. Bonniaud P., Georges M., Favrolt N., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases // *Rev. Prat.* – 2014. – № 64. – P. 951.
8. Bredeson C., LeRademacher J., Kato K. et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2013. – № 122. – P. 3871.
9. Brockstein B. E., Smiley C., Al-Sadir J., Williams S. F. Cardiac and pulmonary toxicity in patients undergoing high-dose chemotherapy for lymphoma and breast cancer: prognostic factors // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – № 25. – P. 885.

REFERENCES

1. Ahya V.N. Noninfectious Acute lung injury syndromes early after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Chest Med.*, 2017, no. 38 (4), pp. 595.
2. Alessandrino E.P., Bernasconi P., Colombo A. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, no. 25, pp. 309.
3. Becker C.D., Gil J., Padilla M.L. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod. Pathol.*, 2008, no. 21, pp. 784.
4. Bertrand M., Wémeau-Stervinou L., Gauthier S. New toxicity of fotemustine: diffuse interstitial lung disease. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2012, no. 139, pp. 277.
5. Beynat-Mouterde C., Beltramo G., Lezmi G. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 523.
6. Bielopolski D., Evron E., Moreh-Rahav O. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J. Chemother.*, 2017, no. 29, pp. 113.
7. Bonniaud P., Georges M., Favrolt N., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases. *Rev. Prat.*, 2014, no. 64, pp. 951.
8. Bredeson C., LeRademacher J., Kato K. et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2013, no. 122, pp. 3871.
9. Brockstein B.E., Smiley C., Al-Sadir J., Williams S.F. Cardiac and pulmonary toxicity in patients undergoing high-dose chemotherapy for lymphoma and breast cancer: prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, no. 25, pp. 885.

10. Camus P. Interstitial lung disease from drugs, biologics, and radiation. *Interstitial Lung Disease*, 5th. Eds.: Schwarz M., King T.E. Jr. - People's Medical Publishing House-USA, Shelton CT. - 2011. - 637 p.
11. Camus P. The drug-induced respiratory disease website. www.pneumotox.com (Accessed on June 23, 2017).
12. Camus P, von der Thüsen J, Hansell D. M., Colby T. V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? // *Eur. Respir. J.* - 2014. - № 44. - P. 289.
13. Cao T. M., Negrin R. S., Stockerl-Goldstein K. E., Johnston L. J., Shizuru J. A., Taylor T. L., Rizk N. W., Wong R. M., Blume K. G., Hu W. W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2000. - № 6 (4). - P. 387-394.
14. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2007. - № 370. - P. 230.
15. Copelan E. A., Hamilton B. K., Avalos B. et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI // *Blood.* - 2013. - № 122. - P. 3863.
16. Dhokarh R., Li G., Schmickl C. N., Kashyap R., Assudani J., Limper A. H., Gajic O. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study // *Chest.* - 2012. - P. 845.
17. Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegeder I., Schneider H. T., Hahn E. G., Levy M., Brune K., Geisslinger G. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization // *Drug Safety.* - 2000. - № 22 (2). - P. 161-168.
18. Fernandez H. F., Tran H. T., Albrecht F. et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2002. - № 8. - P. 486.
19. Frankel S. K., Cool C. D., Lynch D. A., Brown K. K. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity // *Chest.* - 2004. - № 126. - 2007.
20. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T., Shimizu R., Sato Yu., Kogo M., Ito J., Teraoka Sh., Nagata K., Nakagawa A., Otsuka K., Tomii K. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *PLoS One.* - 2016. - P. 11.
21. Grove M. L., Hassell A. B., Hay E. M., Shadforth M. F. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice // *QJM.* - 2001. - № 94. - P. 309.
22. Hänel M., Kröger N., Sonnenberg S., et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as high-dose conditioning regimen in patients with malignant lymphoma // *Ann. Hematol.* - 2002. - № 81. - P. 96.
23. Ho V. T., Weller E., Lee S. J., Alyea E. P., Antin J. H., Soiffer R. J. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2001. - № 7(4). - P. 223-229.
24. Imokawa S., Colby T. V., Leslie K. O., Helmers R. A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients // *Eur. Respir. J.* - 2000. - № 15. - P. 373-381.
25. Kalambokis G., Stefanou D., Arkoumani E., Tsianos E. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following chlorambucil treatment for chronic lymphocytic leukemia // *Eur. J. Haematol.* - 2004. - № 73. - P. 139.
26. Kim H. Y., Hwang J. H., Chang Y.-W., Moon J. Y. Pulmonary Complications of Antineoplastic Agents: Era of Targeted Therapy // *ECR.* - 2013. - № 1230. - P. 1-30.
27. Kinder A. J., Hassell A. B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M. F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions // *Rheumatology (Oxford).* - 2005. - № 44. - P. 61-66.
28. Kreisman H., Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy // *Semin Oncol.* - 1992. - № 19. - P. 20.
29. Kubo K., Azuma A., Kanazawa M., Kameda H., Kusumoto M., Genma A., Saijo Y., Sakai F., Sugiyama Y., Tatsumi K., Dohi M., Tokuda H., Hashimoto S., Hattori N., Hanaoka M., Fukuda Y. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries // *Respir. Invest.* - 2013. - № 51. - P. 260-277.
30. Le Guillou F., Dominique S., Dubruille V. et al. Acute respiratory distress syndrome due to pneumonitis following intrathecal methotrexate administration // *Rev. Mal. Respir.* - 2003. - № 20. - P. 273.
10. Camus P. Interstitial lung disease from drugs, biologics, and radiation. *Interstitial Lung Disease*, 5th. Eds.: Schwarz M., King T.E. Jr. People's Medical Publishing House-USA, Shelton CT. 2011, 637 p.
11. Camus P. The drug-induced respiratory disease website. www.pneumotox.com (Accessed on June 23, 2017).
12. Camus P, von der Thüsen J, Hansell D.M., Colby T.V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 289.
13. Cao T.M., Negrin R.S., Stockerl-Goldstein K.E., Johnston L.J., Shizuru J.A., Taylor T.L., Rizk N.W., Wong R.M., Blume K.G., Hu W.W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2000, no. 6 (4), pp. 387-394.
14. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, no. 370, pp. 230.
15. Copelan E.A., Hamilton B.K., Avalos B. et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood*, 2013, no. 122, pp. 3863.
16. Dhokarh R., Li G., Schmickl C.N., Kashyap R., Assudani J., Limper A.H., Gajic O. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest*, 2012, pp. 845.
17. Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegeder I., Schneider H.T., Hahn E.G., Levy M., Brune K., Geisslinger G. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization. *Drug Safety*, 2000, no. 22 (2), pp. 161-168.
18. Fernandez H.F., Tran H.T., Albrecht F. et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2002, no. 8, pp. 486.
19. Frankel S.K., Cool C.D., Lynch D.A., Brown K.K. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*, 2004, no. 126, 2007.
20. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T., Shimizu R., Sato Yu., Kogo M., Ito J., Teraoka Sh., Nagata K., Nakagawa A., Otsuka K., Tomii K. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *PLoS One*, 2016, pp. 11.
21. Grove M.L., Hassell A.B., Hay E.M., Shadforth M.F. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM*, 2001, no. 94, pp. 309.
22. Hänel M., Kröger N., Sonnenberg S., et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as high-dose conditioning regimen in patients with malignant lymphoma. *Ann. Hematol.*, 2002, no. 81, pp. 96.
23. Ho V.T., Weller E., Lee S.J., Alyea E.P., Antin J.H., Soiffer R.J. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2001, no. 7 (4), pp. 223-229.
24. Imokawa S., Colby T.V., Leslie K.O., Helmers R.A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur. Respir. J.*, 2000, no. 15, pp. 373-381.
25. Kalambokis G., Stefanou D., Arkoumani E., Tsianos E. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following chlorambucil treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Eur. J. Haematol.*, 2004, no. 73, pp. 139.
26. Kim H.Y., Hwang J.H., Chang Y.W., Moon J.Y. Pulmonary Complications of Antineoplastic Agents: Era of Targeted Therapy. *ECR*, 2013, no. 1230, pp. 1-30.
27. Kinder A.J., Hassell A.B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M.F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, no. 44, pp. 61-66.
28. Kreisman H., Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol.*, 1992, no. 19, pp. 20.
29. Kubo K., Azuma A., Kanazawa M., Kameda H., Kusumoto M., Genma A., Saijo Y., Sakai F., Sugiyama Y., Tatsumi K., Dohi M., Tokuda H., Hashimoto S., Hattori N., Hanaoka M., Fukuda Y. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir. Invest.*, 2013, no. 51, pp. 260-277.
30. Le Guillou F., Dominique S., Dubruille V. et al. Acute respiratory distress syndrome due to pneumonitis following intrathecal methotrexate administration. *Rev. Mal. Respir.*, 2003, no. 20, pp. 273.

31. Lee M.-Y., Yoon S. Y., Kim K. H., Lee N., Kim H. Y., Hwang J. H., Jong-Ho Won J.-H. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience // *Korean J. Intern. Med.* – 2021. – P. 1-10.
32. Meadors M., Floyd J., Perry M. C. Pulmonary toxicity of chemotherapy // *Semin Oncol.* – 2006. – № 33. – P. 98.
33. Orchard P. J., Fath A. L., Le Rademacher J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis // *Blood.* – 2015. – № 126. – P. 270.
34. O'Sullivan J. M., Huddart R. A., Norman A. R., Nicholls J., Dearnaley D. P., Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours // *Ann. Oncology.* – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 91-96.
35. Ozkan M., Dweik R. A. Drug-induced lung disease // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2001. – № 68 (9). – P. 782-795.
36. Panoskaltis-Mortari A., Griese M., Madtes D. K. et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – № 183. – P. 1262.
37. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – № 33. – P. 1265.
38. Remesh A. Toxicities of anticancer drugs and its management // *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* – 2012. – № 1. – P. 2-12.
39. Robert C., Ribas A., Wolchok J. D., Hodi F. S., Hamid O., Kefford R., Weber J. S., Joshua A. M., Hwu W.-J., Gangadhar T. C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R. W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus Ch., Postow M. A., Gergich K., Ellassais-Schaap J., Li X. N., Jannone R., Ebbinghaus Sc. W., Kang S. P., Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial // *Lancet.* – 2014. – № 9948. – P. 1109-1117.
40. Rosenow 3rd E. C. Drug-induced pulmonary disease // *Dis. Mon.* – 1994. – № 40. – P. 253-310.
41. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research // *Ann. Rheum Dis.* – 2009. – № 68. – P. 1100.
42. Saravanan V., Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – № 45. – P. 787.
43. Segura A., Yuste A., Cercos A. et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide // *Ann. Pharmacother.* – 2001. – № 35. – P. 894.
44. Shafqat H., Olszewski A. J. Chlorambucil-induced acute interstitial pneumonitis // *Case Rep. Hematol.* – 2014. – e575417.
45. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis // *Chest.* – 2001. – № 120. – P. 617.
46. Ulrickson M., Aldridge J., Kim H. T. et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2009. – № 15. – P. 1447.
47. Wei-I L., Hissaria P. Drug-Induced Interstitial Lung Disease // *Indian J. Rheumatology.* – 2021. – № 21. – P. 19-26.
48. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Hohenforst-Schmidt W., Goldberg E. P., Karamanos N., Zarogoulidis K. Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine // *Int. J. Nanomed.* – 2012. – № 7. – P. 1551-1572.
49. Zucca E., Conconi A., Laszlo D. et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – № 31. – P. 565.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Орлова Наталья Васильевна
 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
 доктор медицинских наук, профессор.
 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
 Тел.: +7 (495) 674-48-68.
 E-mail: vrach315@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Natalia V. Orlova
 Pirogov Russian National Research Medical University,
 Doctor of Medical Sciences, Professor.
 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.
 Phone: +7 (495) 674-48-68.
 Email: vrach315@yandex.ru

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 945-11-28.

Остроумова Ольга Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой терапии и полиморбидной патологии.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Дё Валерия Анатольевна

ординатор кафедры терапии и полиморбидной патологии.
E-mail: devaleria97@mail.ru

ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2.

Ших Евгения Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней, директор Института
профессионального образования.
Тел.: +7 (495) 609-19-91.
E-mail: chih@mail.ru

Реброва Екатерина Владиславовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
Тел.: +7 (495) 609-14-00.
E-mail: katrina1987@rambler.ru

Смердин Сергей Викторович

ГБУЗ МО «Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
доктор медицинских наук, профессор, главный врач.
141132, Московская область, Щелковский район,
д. Сукманиха, влад. 1Б.
Тел.: +7 (499) 978-02-43.
E-mail: smerdin_030@mail.ru

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
2/1, Build. 1. BARRIKADNAYA St., Moscow, 125993.
Phone: +7 (495) 945-11-28.

Olga D. Ostoumova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology.
Email: ostroumova.olga@mail.ru

Valeria A. Dyo

Resident of Department of Therapy and Polymorbid Pathology.
Email: devaleria97@mail.ru

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

Evgeniya V. Shikh

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology
and Propedeutics of Internal Diseases,
Director of Professional Education Institute.
Phone: +7 (495) 609-19-91.
Email: chih@mail.ru

Ekaterina V. Rebrova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics
of Internal Diseases.
Phone: +7 (495) 609-14-00.
Email: katrina1987@rambler.ru

Sergey V. Smerdin

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Physician.
1b, Village of Sukmanikha, Schelkovsky Raion,
Moscow Region, 141132.
Phone: +7 (499) 978-02-43.
Email: smerdin_030@mail.ru

Поступила 23.01.2021

Submitted as of 23.01.2021

Фтизоэтам®

ДВА ПРЕПАРАТА — ДВА РЕШЕНИЯ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

- В 2 раза уменьшают количество потребляемых таблеток в сутки^{1,2,3}
- Применяются для профилактики и лечения туберкулеза легких^{2,3,4,5,6}
- Разрешены детям с 12 лет^{2,3}
- Полный цикл российского производства^{2,3}



Фтизоэтам®

Препарат первого выбора для лечения туберкулеза легких, включенный в ЖНВЛП^{2,4,5}

Фтизоэтам® B₆

Препарат выбора для профилактики и лечения туберкулеза легких^{3,6,7}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ;
2. Инструкции на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ;
3. Инструкции на лекарственные препараты Фтизоэтам® B₆, утвержденные МЗ РФ;
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год, утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год»;
5. Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»;
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 24.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса. - М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

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

ЛП-002281-221013



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

[Применение бедаквиллина 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.



Sirturo™



Generium

