

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

10
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

1. Слогодкая 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. Слогодкая 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 (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №1. – С.10–15.

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99
10
2021

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 99

10
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 Phthisiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor 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, № 10, 2021

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

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

к.б.н. Д. В. Вахрушева

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: «Город»

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

Подписано в печать: 29 октября 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. 10, 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: october 29, 2021

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

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Результаты лечения туберкулеза у детей <i>Аксенова В. А., Русанова Л. И., Стерликов С. А.</i>	7
Влияние комбинации теофиллина и будесонида на выработку провоспалительных цитокинов клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких <i>Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Мовчан Л. В., Талабаева Э. И., Пластинина А. В., Шман Т. В.</i>	14
Заболеваемость туберкулезом внелегочных локализаций на территории Кыргызской Республики <i>Токтогонова А. А., Муканбаев Н. М., Ножомкулов М. Д., Ножомкулов Д.</i>	23
Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией <i>Боровицкий В. С., Синицын М. В.</i>	28
Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя <i>Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Крушинская Е. А., Хитева А. Ю., Пискунова О. А.</i>	35
Хирургическое лечение пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания с разным иммунным статусом <i>Шугаева С. Н., Суздальницкий А. Е., Савилов Е. Д.</i>	40
Возможности специфических иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией <i>Мотанова Л. Н., Грабовская М. С., Фольц И. В.</i>	46
Полиморфизм гена <i>NAT2</i> и развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией <i>Мальцева Н. В., Викторова И. Б., Казанцева О. М., Ханин А. Л.</i>	52
Новый аттенуированный штамм <i>Mycobacterium tuberculosis</i> BN. Характеристика, вакцинные свойства <i>Никоненко Б. В., Ажикина Т. Л., Григоров А. С., Линге И. А., Логунова Н. Н., Наюнова С. И.</i>	60

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Развитие туберкулеза легких у больной системным саркоидозом с поражением головного мозга <i>Норж Е. В., Подчос Н. А., Искевич С. А., Передерий О. Е.</i>	66
--	----

ORIGINAL ARTICLES

Tuberculosis treatment outcomes in children <i>Aksenova V.A., Rusakova L.I., Sterlikov S.A.</i>	7
Effect of the combination of theophylline and budesonide on production of proinflammatory cytokines by blood cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease <i>Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Movchan L.V., Talabaeva E.I., Plastinina A.V., Shman T.V.</i>	14
Incidence of extrapulmonary tuberculosis in the territory of the Kyrgyz Republic <i>Toktogonova A.A., Mukanbaev K.M., Kozhomkulov M.D., Kozhomkulov D.</i>	23
Clinical factors associated with unfavorable outcomes in HIV-positive tuberculosis patients <i>Borovitskiy V.S., Sinitsyn M.V.</i>	28
Efficacy and safety of short course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis <i>Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A., Khiteva A.Yu., Piskunova O.A.</i>	35
Surgical treatment of patients with HIV-associated respiratory tuberculosis and different immune status <i>Shugueva S.N., Suzdalnitskiy A.E., Savilov E.D.</i>	40
Possibilities of specific immunological tests in patients with TB/HIV coinfection <i>Motanova L.N., Grabovskaya M.S., Folts I.V.</i>	46
NAT2 gene polymorphism and development of multiple drug resistant tuberculosis in patients with HIV infection <i>Maltseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Khanin A.L.</i>	52
The new attenuated strain of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> BN. Characteristics and vaccine properties <i>Nikonenko B.V., Azhikina T.L., Grigorov A.S., Linge I.A., Logunova N.N., Kayukova S.I.</i>	60

CLINICAL CASES

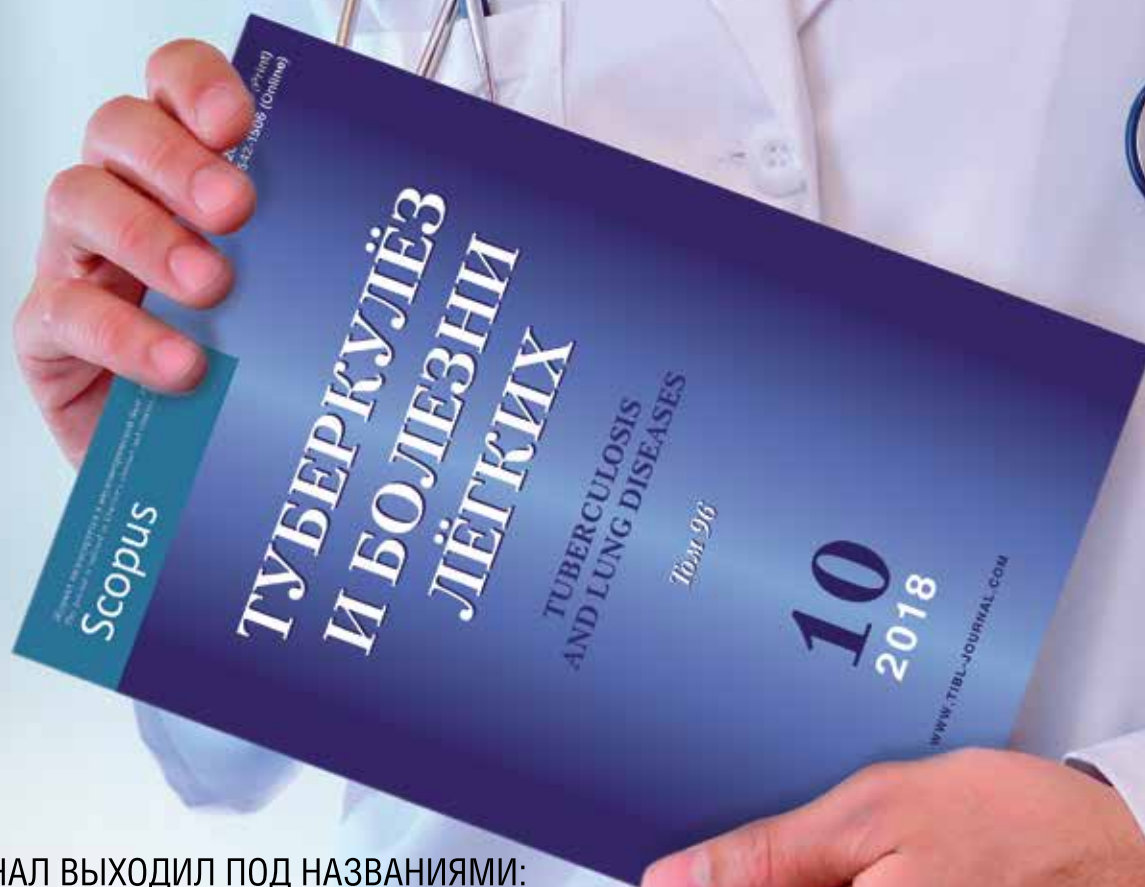
Development of pulmonary tuberculosis in the patient with systemic sarcoidosis and brain involvement <i>Korzh E.V., Podchos N.A., Iskevich S.A., Perederiy O.E.</i>	66
--	----

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



Результаты лечения туберкулеза у детей

В. А. АКСЕНОВА¹, Л. И. РУСАКОВА², С. А. СТЕРЛИКОВ³

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

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

³ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести оценку исходов лечения туберкулеза у детей 0-14 лет в динамике.

Материалы и методы: ретроспективный когортный анализ исходов туберкулеза у 15 794 детей 0-14 лет, зарегистрированных для лечения с 2011 по 2018 г.

Результаты. Доля детей, переведенных на МЛУ-режимы, выросла с 1,3 до 12,0%. Доля успешного лечения новых случаев туберкулеза у детей в разные годы изменялась от 93,2 до 96,6%. У детей, зарегистрированных в 2016-2018 гг., успешное лечение отмечалось у 95,7% новых случаев туберкулеза с отрицательной или недокументированной микроскопией мокроты, у 87,8% – с положительной микроскопией и лишь у 83,3% детей с рецидивом туберкулеза. В период с 2015 по 2018 г. отмечался рост доли детей с неудачей лечения с 0,6 до 1,5%.

Заключение. В России, по сравнению с другими странами, отмечается высокая доля успешного лечения больных туберкулезом детей, что может быть связано с активным их выявлением. Тем не менее имеются дефекты тестирования лекарственной устойчивости возбудителя у источников туберкулезной инфекции. Ожидается снижение результативности лечения детей, зарегистрированных в 2020 г., из-за более позднего выявления по причине пандемии COVID-19. Распространение ВИЧ-инфекции, в том числе среди детей, создает угрозу повышения летальности больных туберкулезом детей. Для снижения доли неблагоприятных исходов следует рассмотреть вопрос о лечении больных туберкулезом детей 0-14 лет на базе федеральных центров.

Ключевые слова: туберкулез у детей, исходы лечения туберкулеза у детей, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью у детей

Для цитирования: Аксенова В. А., Русакова Л. И., Стерликов С. А. Результаты лечения туберкулеза у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 7-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-7-13>

Tuberculosis Treatment Outcomes in Children

V. A. AKSENOVA¹, L. I. RUSAKOVA², S. A. STERLIKOV³

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

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

³Central Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess tuberculosis treatment outcomes in children of 0-14 years old following up changes over the time

Subjects and Methods: A retrospective cohort analysis of tuberculosis outcomes in 15,794 children of 0-14 years old was performed, those children were registered for treatment from 2011 to 2018.

Results. The percentage of children switched to MDR regimens increased from 1.3% to 12.0%. The rate of successful treatment of new TB cases in children varied from 93.2% to 96.6% in different years. In children registered for treatment in 2016-2018, 95.7% of new cases with negative or undocumented sputum smear microscopy, 87.8% with positive sputum smear microscopy, and only 83.3% of children with TB relapse were successfully treated. From 2015 to 2018, the percentage of children with treatment failures increased from 0.6% to 1.5%.

Conclusion. Compared to other countries, Russia has a high rate of successful treatment in children with tuberculosis which may be due to their active detection. Nevertheless, there are certain defects in drug susceptibility testing of index cases. Treatment outcomes for children registered in 2020 are expected to be less favorable because of later detection due to the COVID-19 pandemic. The spread of HIV infection among children as well poses a threat of increased mortality in children ill with tuberculosis. To reduce the level of unfavorable outcomes, it is necessary to consider the treatment of children at the age of 0-14 years old ill with tuberculosis in federal centers.

Key words: tuberculosis in children, tuberculosis treatment outcomes in children, multiple drug resistant tuberculosis in children

For citations: Aksanova V.A., Rusakova L.I., Sterlikov S.A. Tuberculosis treatment outcomes in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 7-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-7-13>

Для корреспонденции:

Аксенова Валентина Александровна
E-mail: v.a.aksanova@mail.ru

Correspondence:

Valentina A. Aksanova
Email: v.a.aksanova@mail.ru

Важными компонентами национальной программы по борьбе с туберкулезом являются выявление, профилактика и лечение туберкулеза у детей. При этом компоненты результативности выявления и профилактики туберкулеза у детей в Российской Федерации регулярно изучаются различными авторами [1-6], в то время как результатам лечения

уделяется меньше внимания – детальный обзор исходов лечения больных туберкулезом легких детей в соответствии с международными дефинициями датируется 2014 г. [9]. Публикации, касающиеся исходов лечения всех больных туберкулезом детей, в Российской Федерации отсутствуют. Вместе с тем в мире имеется существенный интерес к данной про-

блеме: Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) регулярно проводит мониторинг результатов лечения туберкулеза у детей [14]. Проводят такой мониторинг и другие страны, находящиеся и вне европейского региона ВОЗ. Хорошим примером рутинного мониторинга исходов лечения детей могут служить результаты исследования, проведенного в Пакистане при изучении исходов лечения 1 665 детей с лекарственно-чувствительным туберкулезом, 55% из которых были выявлены активно. В ходе мониторинга были уточнены факторы риска неблагоприятных исходов лечения: ранний возраст (отношение шансов – OR = 1,8), мужской пол (OR = 1,5), бактериологическое подтверждение диагноза (OR = 3,4) [10]. Достаточно много публикаций рассматривают результаты когортного анализа исходов лечения детей в африканских странах [8, 11, 13]. Анализ исходов лечения помогает выявить основные проблемы оказания противотуберкулезной помощи больным туберкулезом и предложить пути их решения.

Цель исследования: провести оценку исходов лечения туберкулеза у детей 0-14 лет в динамике; выявить основные факторы риска неблагоприятных исходов лечения и дефекты организации противотуберкулезной помощи больным туберкулезом детям.

Материалы и методы

Оценивали исходы курса химиотерапии новых случаев туберкулеза у детей в возрасте 0-14 лет по данным форм единовременного статистического наблюдения: ВР-2Д (2012-2015 гг.) и ВР-8доп (2016-2019 гг.) для детей, зарегистрированных для лечения в предыдущем году. С 2012 по 2014 г. это были дети с туберкулезом легких, а с 2015 г. – со всеми формами туберкулеза. Принцип расчета показателей основан на ретроспективном когортном анализе (рис. 1): из первоначального числа зарегистрированных для лечения туберкулеза 0-14 лет ($n = 15\,794$) исключали детей, у которых диагноз туберкулеза в ходе лечения исключен ($n = 135$). Полученные данные служили знамени-

телем для следующего этапа: расчета доли детей, которые зарегистрированы (или переведены) для лечения туберкулеза с выявленной или предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) на соответствующие данному состоянию режимы химиотерапии (МЛУ-режимы) – $n = 870$. Доля детей, зарегистрированных (или переведенных) для лечения на МЛУ-режимы, рассчитывалась как процентное отношение числа детей, переведенных на МЛУ-режимы, к числу зарегистрированных детей (за исключением детей с исключенным диагнозом туберкулеза). Для следующего этапа из расчетов исключали детей, переведенных на МЛУ-режимы, после чего определяли доли остальных исходов курса химиотерапии для детей с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного ряда ($n = 14\,789$). Методика расчета долей исходов лечения аналогична таковой для взрослых пациентов [7].

Кроме того, с 2015 г. получены исходы лечения детей с рецидивами всех форм туберкулеза, а с 2016 г. в таблицу по исходам лечения введена дефиниция «не оценен» для детей, которые продолжали лечение более 1 года; для обеспечения сопоставимости динамических рядов эти сведения анализировались отдельно. Суммарный размер когорты детей с рецидивом туберкулеза легких составил 48, что не позволило проводить ежегодный анализ исходов их лечения (из-за существенных стохастических эффектов), однако было достаточным для оценки совокупной результативности для всего анализируемого периода и сопоставления с исходами лечения впервые выявленных больных туберкулезом детей.

Доля исключенных диагнозов туберкулеза у детей сопоставлялась с аналогичным показателем для всех больных туберкулезом (которые опубликованы в [7]).

При сопоставлении данных о регистрации или переводе впервые выявленных больных туберкулезом детей на МЛУ-режимы химиотерапии с величиной первичной МЛУ МБТ использовались данные

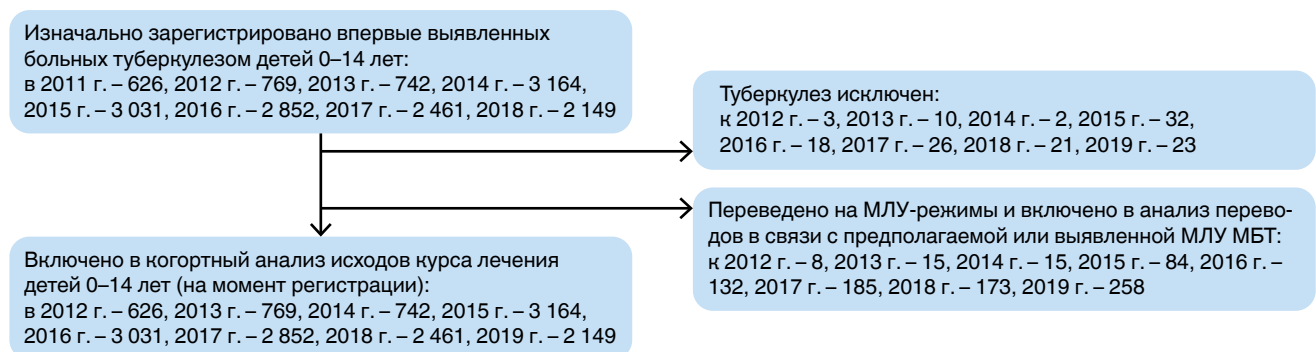


Рис. 1. Диаграмма потока данных о впервые выявленных больных туберкулезом детей 0-14 лет, включенных в исследование

Fig. 1. Data flow chart of new tuberculosis patients in children of 0-14 years old included in the study

форм 7-ТБ по гражданскому здравоохранению за 2012-2019 гг.

При сопоставлении исходов лечения по Российской Федерации с зарубежными странами использовались международные дефиниции для туберкулеза с сохраненной (или предполагаемой) лекарственной чувствительностью МБТ [9], а доли исходов лечения рассчитывались совместно для новых случаев и случаев рецидива туберкулеза.

В ходе статистической обработки материала рассчитывали экстенсивные показатели, их 95%-ные доверительные интервалы (95%-ные ДИ) методом Уилсона, определяли статистическую значимость различий.

Результаты исследования

Число детей с исключенным после регистрации диагнозом активного туберкулеза в разные годы изменялось в пределах от 0,3 до 1,3% (в среднем – $0,8 \pm 0,3\%$). Динамика доли детей, взятых или переведенных на МЛУ-режим, и первичной МЛУ МБТ для всех больных туберкулезом легких представлена на рис. 2.

Доля успешного лечения детей в Российской Федерации традиционно превышает 90%. В течение последних лет она изменялась в пределах 95%-ных ДИ (рис. 3).

Для новых случаев туберкулеза и случаев рецидива туберкулеза у детей 0-14 лет, зарегистрированных с 2016 по 2018 г., проанализированы суммарные доли исходов курсов химиотерапии (рис. 4).

При этом новые случаи были стратифицированы в зависимости от результатов микроскопии мокроты.

У детей с положительным результатом микроскопии мокроты по сравнению с детьми без микроскопического подтверждения диагноза (с отрицательными или недокументированными результатами микроскопии мокроты) реже регистрировался эффективный курс химиотерапии ($p < 0,001$) за счет увеличения частоты неэффективного курса химиотерапии ($p < 0,001$), летальных исходов ($p < 0,001$) и не оцененных в результате выбытия пациента исходов ($p < 0,001$). При сопоставлении исходов лечения случаев рецидива с результатами лечения всех впервые выявленных больных туберкулезом детей отмечается более низкая доля эффективного курса химиотерапии ($p < 0,001$) за счет увеличения доли неэффективного курса химиотерапии ($p < 0,001$), прерывания курса химиотерапии ($p < 0,001$). Различия частоты летальных исходов и не оцененных исходов были статистически малозначимыми ($p > 0,05$).

Несмотря на то что доля неблагоприятных исходов лечения детей 0-14 лет невелика, можно отметить определенные тенденции: среди детей, зарегистрированных с 2015 по 2018 г., отмечался рост частоты неэффективного курса химиотерапии с 0,6 до 1,5% ($p = 0,002$). Также в указанный период отмечается снижение доли пациентов, которые не оценены из-за выбывания, однако изменения эти статистически малозначимы ($p = 0,3$).

Доля исключенных диагнозов туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом детей

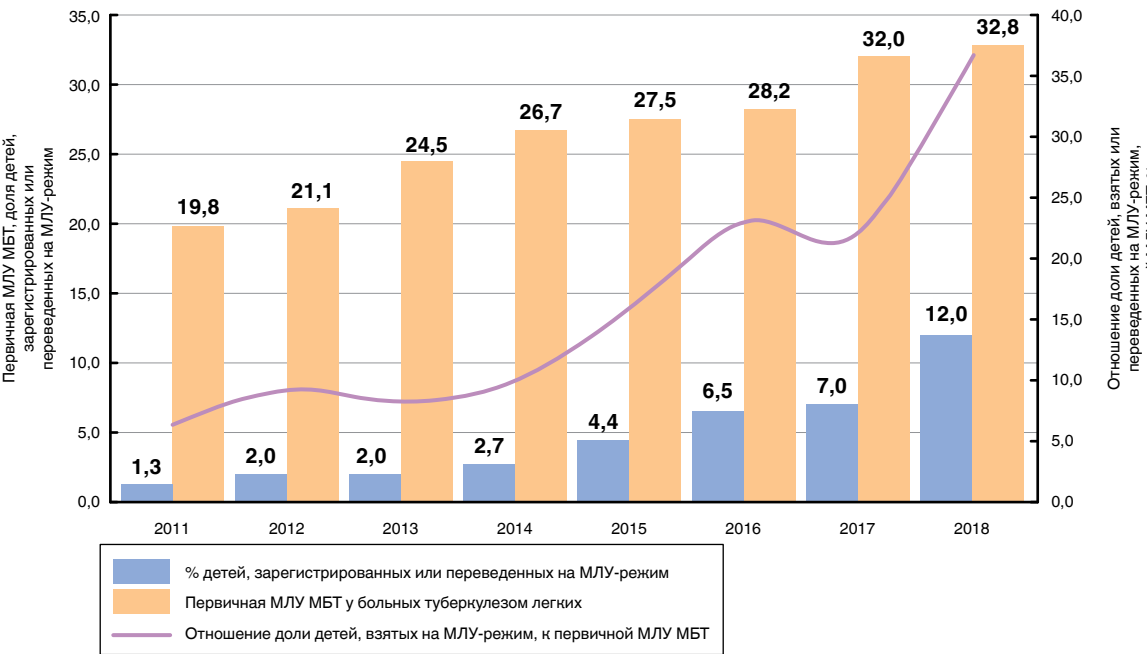


Рис. 2. Сопоставление доли детей 0-14 лет, взятых или переведенных на МЛУ-режим, и первичной МЛУ МБТ для всех больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011-2018 гг.

Fig. 2. Comparison of the portion of children of 0-14 years old who started or switched to MDR regimen and the portion of primary MDR TB in all pulmonary tuberculosis patients registered in 2011-2018

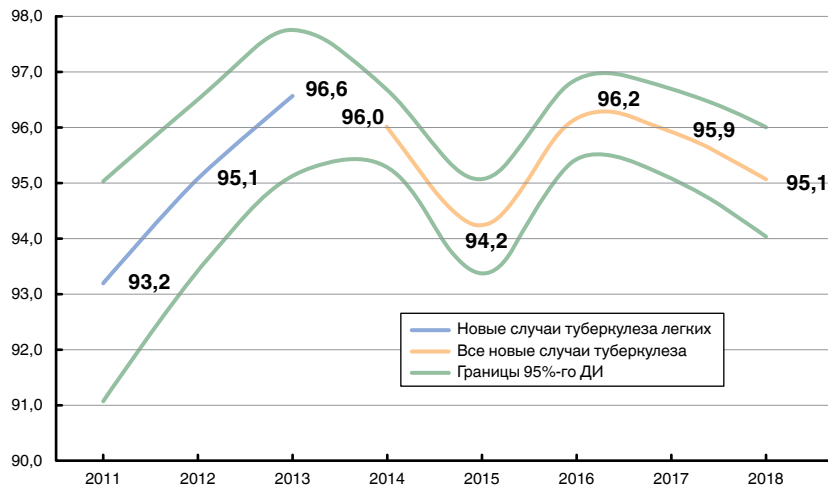


Рис. 3. Динамика доли успешного лечения новых случаев туберкулеза у детей 0-14 лет, зарегистрированных в 2011-2018 гг.

Fig. 3. Changes in the rate of successful treatment of new tuberculosis cases in children of 0-14 years old registered in 2011-2018

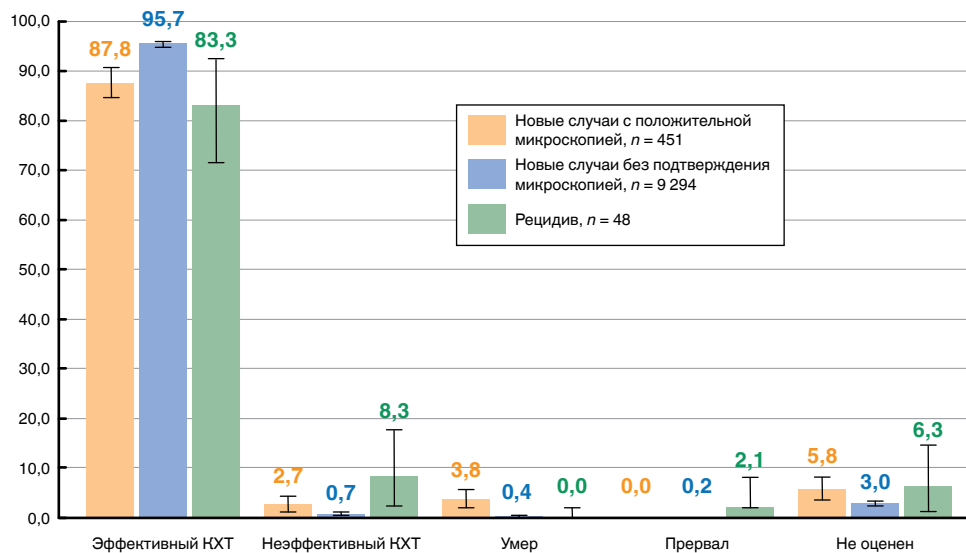


Рис. 4. Исходы курса химиотерапии у детей 0-14 лет, зарегистрированных в 2016-2018 гг. Вертикальными полосами показаны границы 95%-ного ДИ

Fig. 4. Chemotherapy outcomes in children of 0-14 years old registered in 2016-2018. Vertical bars show 95% CI limits

не отличается статистически значимо от аналогичного показателя для впервые выявленных больных туберкулезом легких взрослых (с 2012 по 2018 г. изменялся в диапазоне 0,5-1,0%) [7].

Поскольку у детей отмечается первичный туберкулез, возникающий в результате инфицирования возбудителем туберкулеза незадолго до начала заболевания, у них следует ожидать более высокий (или, как минимум, сопоставимый) уровень МЛУ МБТ по сравнению со всеми больными туберкулезом, поскольку для более раннего возраста характерно более высокое значение первичной МЛУ МБТ [12]. Таким образом, в настоящее время лишь трети детей назначается адекватный их состоянию МЛУ-режим; остальные дети получают неадекватное лечение. И лишь склонность первичного туберкулеза у

детей к самоизлечению предотвращает регистрацию неудачи лечения. Вместе с тем ситуация улучшается, так как в начале периода наблюдения адекватные режимы лечения назначались крайне редко. Однако рост доли исхода «неэффективный курс химиотерапии» позволяет предположить, что улучшение регистрации детей на МЛУ-режимы химиотерапии, скорее всего, идет недостаточными темпами.

При сопоставлении доли успешного лечения больных туберкулезом детей (впервые выявленных и с рецидивом туберкулеза) в Российской Федерации, зарегистрированных в 2017 г., со странами европейского региона ВОЗ, постсоветского пространства и Европейского союза (ЕС) за этот же период [14] обращают на себя внимание высокие показатели в Российской Федерации (Россия –

96,2%; 95%-ный ДИ 95,4-96,8; страны постсоветского пространства (кроме России) – 95,1%; 95%-ный ДИ 94,0-95,9; $p = 0,08$; (ЕС) – 88,2%; 95%-ный ДИ 86,6-89,6; $p < 0,001$). Это происходит за счет более низкой доли неблагоприятных исходов лечения (кроме числа неопределенных исходов лечения) и, вероятнее всего, является следствием активного выявления пациентов, благодаря чему в анализ включаются пациенты с малыми формами туберкулеза.

Неудачи лечения в целом по Российской Федерации составили 0,6%; 95%-ный ДИ 0,3-0,9, ниже, чем в странах постсоветского пространства (кроме России) – 1,9%; 95%-ный ДИ 1,4-2,5; $p < 0,001$ и не отличаются статистически значимо от ЕС – 0,2%; 95%-ный ДИ 0,1-0,6; $p = 0,18$. Вероятно, это обусловлено относительно более широким использованием эмпирических режимов лечения для детей из контакта с больными, выделяющими МЛУ МБТ.

Летальность от всех причин в Российской Федерации составила 0,5%; 95%-ный ДИ 0,3-0,8, что сопоставимо со странами постсоветского пространства – 0,6%; 95%-ный ДИ 0,4-1,0; $p = 0,4$ и ЕС – 0,6%; 95%-ный ДИ 0,3-1,1.

Доля детей, потерянных для наблюдения, в Российской Федерации составила 0,1%; 95%-ный ДИ 0,1-0,4, что ниже, чем в странах постсоветского пространства – 1,6%; 95%-ный ДИ 1,2-2,3; $p < 0,001$ и ЕС – 1,7%; 95%-ный ДИ 1,1-2,4; $p < 0,001$. В том числе это обусловлено тем, что миграция в России относительно невелика и носит преимущественно внутривосточный характер. В то же время миграция в странах постсоветского пространства выше, чем в России, и нередко происходит между странами постсоветского пространства и Российской Федерации. Внутри ЕС миграция также происходит между отдельными странами – участниками ЕС.

Контраст различий исходов лечения туберкулеза проявляется при сопоставлении исходов лечения больных туберкулезом детей в Российской Федерации и отдельных развивающихся странах (где такие исследования были доступны преимущественно в столичных регионах). Так, в столичном регионе Ганы (Аккра) при анализе исходов лечения 3 704 детей, зарегистрированных с 2010 по 2013 г., доля успешного лечения составила 90,7%; снижение результативности лечения происходило за счет летальных исходов, которые отмечались у 8,4% детей [11]. Следует отметить, что смерть больных туберкулезом детей была ассоциирована с ВИЧ-инфекцией. Следовательно, для предотвращения подобных ситуаций в Российской Федерации следует усилить борьбу с ВИЧ-инфекцией, тем более что в структуре летальности в целом по Российской Федерации отмечается рост детей, умерших не от туберкулеза: в 2018 и 2019 г. (для пациентов, зарегистрированных для лечения туберкулеза в 2017 и 2018 г. соответственно) доля умерших от туберкулеза детей составила менее половины (40,0 и 46,2% соответственно) от всех умерших детей. В столице

Эфиопии при анализе пятилетней когорты детей, зарегистрированных в 2009-2013 гг., доля успешного лечения составила 85,5%, неудача лечения – 0,4%, умерло 1,8%, прервало лечение 0,6%, выбыло 11,2% [13]. В РФ, несмотря на существенные расстояния, доля выбывших пациентов не превышает 2%, что обусловлено меньшей миграцией населения. При анализе годовой когорты больных туберкулезом детей 0-14 лет в Нигерии (535 детей, зарегистрированных в 2012 г.), доля успешного лечения составила 77,4%, умерло 6,0%, прервало лечение 15,0%, неудача лечения зарегистрирована в 0,03%, выбыло 1,3% [8]. В России проблема прерывания лечения больными туберкулезом детьми 0-14 лет практически отсутствует.

Сопоставление результатов лечения детей 0-14 лет в отдельных группах пациентов (рис. 5) подтверждает целесообразность подходов к активному выявлению больных туберкулезом. Фактором риска неблагоприятного исхода курса лечения является положительный результат микроскопии мокроты при регистрации; у них чаще наблюдаются как летальные исходы, так и неудачи лечения.

Кроме того, более низкая доля успешного лечения детей с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации позволяет предположить снижение доли успешного лечения детей 0-14 лет из-за воздействия пандемии COVID-19, поскольку предполагается выявление части случаев туберкулеза на более поздних сроках заболевания, уже при наличии бактериовыделения. Ухудшение контроля химиотерапии туберкулеза из-за пандемии COVID-19 может в дальнейшем сказаться на частоте рецидивов туберкулеза, в том числе у детей; однако ввиду небольшого числа рецидивов это не должно существенно отразиться на результатах лечения детей в целом.

Закключение

В Российской Федерации имеются условия для мониторинга результатов лечения туберкулеза у детей 0-14 лет и их сопоставления с аналогичными

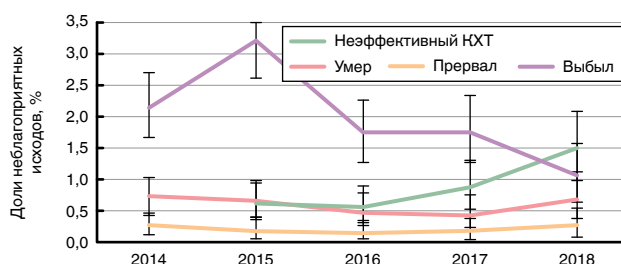


Рис. 5. Динамика долей неблагоприятных исходов курса химиотерапии больных туберкулезом детей 0-14 лет, зарегистрированных в 2014-2018 гг., %

Fig. 5. Changes in the portion of unfavorable outcomes of chemotherapy in children ill with tuberculosis at the age of 0-14 years registered in 2014-2018, %

результатами в других странах. Проведенный мониторинг выявил высокую долю успешного лечения детей, что может быть обусловлено активным подходом к выявлению случаев туберкулеза. В то же время выявлен ряд текущих и потенциальных проблем в ходе лечения детей 0-14 лет:

- имеются дефекты сбора эпидемиологического анамнеза и учета результатов тестирования на лекарственную чувствительность МБТ источников инфекции. Необходимо укреплять взаимодействие

между подразделениями, занимающимися выявлением и лечением туберкулеза у детей и взрослых;

- рост доли детей с неэффективным курсом химиотерапии позволяет сделать вывод о недовыявлении первичной МЛУ МБТ по анамнестическим данным и, соответственно, росте доли неадекватного лечения;

- распространение ВИЧ-инфекции, в том числе среди детей, создает угрозу повышения летальности больных туберкулезом детей.

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., Барышников 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., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.ру. - 2017. - № 15 (144). - С. 9-15.
3. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2019. - № 1. - С. 8-43. - DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
4. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 8. - С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
5. 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.
6. Нечаева О.Б. Туберкулез у детей в России // Туб. и болезни легких. - 2020. - № 11 (98). - С. 12-20. - DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.
7. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. - 92 с. ISBN: 978-5-94116-030-3.
8. Adejumo O. A., Daniel O. J., Adebayo B. I., Adejumo E. N., Jaiyesimi E. O., Akang G., Awe A. Treatment outcomes of childhood TB in Lagos, Nigeria // J. Trop. Pediatr. - 2016. - Vol. 62, № 2. - P. 131-138.
9. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf (accessed 28 June 2019).
10. Hamid M., Brooks M. B., Madhani F., Ali H., Naseer M. J. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children // PLoS One. - 2019. - Vol. 14, № 9. - P. e0222776. - DOI: 10.1371/journal.pone.0222776.
11. Ohene S. A., Fordah S., Boni P. D. Childhood tuberculosis and treatment outcomes in Accra: a retrospective analysis // BMC Infect. Dis. - 2019. - Vol. 19. - P. 749. - DOI: 10.1186/s12879-019-4392-6.
12. Sterlikov S., Rusakova L., Ergeshov A., Mikhaylova Y. Demographic characteristics of drug-resistant tuberculosis in the Russian Federation // Eur. Respir. J. - 2020. - Vol. 66. - Suppl. 64. - P. 473. - DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.473. URL: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/473.
13. Tilahun G., Gebre-Selassie S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis // BVC Public Health. - 2016. - Vol. 16. - P. 612. - DOI: 10.1186/s12889-016-3193-8.
14. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020 (2018 data). - WHO, 2020. - 190 p. - DOI: 10.2900/0737073; TQ-AO-20-001-EN-C.

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. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-43. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
4. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
5. 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). *Pediatrya im. G.N. Speranskogo* 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B. Tuberculosis among children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 11 (98), pp. 12-20. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.
7. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2018-2019 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy.* [Sectorial and economic rates for TB control in 2018-2019. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TSNIIIOIZ Publ., 2020, 92 p. ISBN: +7 (4012)-94116-030-3.
8. Adejumo O.A., Daniel O.J., Adebayo B.I., Adejumo E.N., Jaiyesimi E.O., Akang G., Awe A. Treatment outcomes of childhood TB in Lagos, Nigeria. *J. Trop. Pediatr.*, 2016, vol. 62, no. 2, pp. 131-138.
9. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf (accessed 28 June 2019).
10. Hamid M., Brooks M.B., Madhani F., Ali H., Naseer M.J. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 9, pp. e0222776. doi: 10.1371/journal.pone.0222776.
11. Ohene S.A., Fordah S., Boni P.D. Childhood tuberculosis and treatment outcomes in Accra: a retrospective analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, pp. 749. doi: 10.1186/s12879-019-4392-6.
12. Sterlikov S., Rusakova L., Ergeshov A., Mikhaylova Y. Demographic characteristics of drug-resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 66, suppl. 64, pp. 473. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.473. Available: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/473.
13. Tilahun G., Gebre-Selassie S. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis. *BVC Public Health*, 2016, vol. 16, pp. 612. doi: 10.1186/s12889-016-3193-8.
14. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020 (2018 data). WHO, 2020, 190 p. doi: 10.2900/0737073; TQ-AO-20-001-EN-C.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аксенова Валентина Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>
SPIN-код: 2776-5450

Русакова Лариса Ивановна

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
доктор медицинских наук, заведующая научно-организационным отделом.
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: +7 (499) 785-91-78.
E-mail: larisa.rusakova@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4622-9484
SPIN-код: 7804-6468

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заместитель руководителя федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
E-mail: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-код: 8672-4853

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Valentina A. Akseanova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Tuberculosis Department.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473.
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>
SPIN-код: 2776-5450

Larisa I. Rusakova

Central Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Research and Organizational Department.
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-91-78.
Email: larisa.rusakova@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4622-9484
SPIN-код: 7804-6468

Sergey A. Sterlikov

Central Research Institute for Health Organization and Informatics,
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head for Program Monitoring of Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.
Email: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN-код: 8672-4853

Поступила 10.03.2021

Submitted as of 10.03.2021



Влияние комбинации теофиллина и будесонида на выработку провоспалительных цитокинов клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

А. Г. КАДУШКИН¹, А. Д. ТАГАНОВИЧ¹, Л. В. МОВЧАН², Э. И. ТАЛАБАЕВА³, А. В. ПЛАСТИНИНА³, Т. В. ШМАН²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минская область

³Учреждение здравоохранения «Минский клинический консультативно-диагностический центр», г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить способность комбинации теофиллина и будесонида подавлять выработку провоспалительных цитокинов клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК-клетки) или клетки цельной крови пациентов с ХОБЛ ($n = 27$) инкубировали с будесонидом (10 нМ), теофиллином (1 мкМ) или их комбинацией и стимулировали фитогемагглютинином (ФГА) или фторбол-миристан-ацетатом (ФМА) с иономицином. Секретию тимического стромального лимфопоэтина (ТСП), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (ФИММ), интерлейкина 17А (ИЛ-17А), ИЛ-33 и других медиаторов МКПК-клетками, индуцированную ФГА, определяли методом иммуноферментного анализа. Внутриклеточную продукцию провоспалительных цитокинов, стимулированную ФМА/иономицином, в Т-хелперах (CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитах (CD8⁺) крови анализировали методом проточной цитометрии.

Результаты. Теофиллин снижал секрецию ИЛ-4 и ИЛ-17А МКПК-клетками. Комбинация будесонида с теофиллином подавляла синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСП, ФИММ МКПК-клетками, а также продукцию ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами крови. Сочетание теофиллина и будесонида оказывало более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию ИЛ-4 и ИЛ-8 МКПК-клетками, а также на синтез ИЛ-4 CD4⁺ Т-клетками и ИЛ-8 CD8⁺ Т-лимфоцитами, чем действие одного будесонида.

Ключевые слова: теофиллин, будесонид, стероидорезистентность, лимфоциты, цитокины, интерлейкины, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Мовчан Л. В., Талабаева Э. И., Пластинина А. В., Шман Т. В. Влияние комбинации теофиллина и будесонида на выработку провоспалительных цитокинов клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 14-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-14-22>

Effect of the Combination of Theophylline and Budesonide on Production of Proinflammatory Cytokines by Blood Cells of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A. G. KADUSHKIN¹, A. D. TAGANOVICH¹, L. V. MOVCHAN², E. I. TALABAEVA³, A. V. PLASTININA³, T. V. SHMAN²

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

²Republican Scientific Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk Region, Belarus

³Minsk Clinical Consulting and Diagnostic Center, Minsk, Belarus

ABSTRACT

The objective: to evaluate the ability of the combination of theophylline and budesonide to suppress proinflammatory cytokine production by blood cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Subjects and Methods. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) or whole blood cells of COPD patients ($n = 27$) were incubated with budesonide (10 nM), theophylline (1 μ M), or the combination thereof and stimulated with phytohemagglutinin (PHA) or phorbol myristate acetate (PMA) and ionomycin. The enzyme immunoassay was used to evaluate the secretion of thymic stromal lymphopoietin (TSLP), macrophage migration inhibitory factor (MIF), interleukin 17A (IL-17A), IL-33, and other mediators of PBMC cells, and induced PHA. The flow cytometry was used to analyze intracellular production of proinflammatory cytokines stimulated by PMA/ionomycin in T-helpers (CD4⁺) and cytotoxic T-lymphocytes (CD8⁺).

Results. Theophylline reduced the secretion of IL-4 and IL-17A by PBMC cells. The combination of budesonide with theophylline inhibited the synthesis of IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, IL-17A, IL-33, TSLP, MIF by PBMC cells as well as the production of IL-4, IL-8, tumor necrosis factor- α , and interferon- γ by cytotoxic T-lymphocytes and T-helpers. The combination of theophylline and budesonide had a more pronounced inhibitory effect on the production of IL-4 and IL-8 by PBMC cells as well as the synthesis of IL-4 by CD4⁺ T-cells and IL8 by CD8⁺ T-lymphocytes versus the effect of monotherapy with budesonide.

Key words: theophylline, budesonide, steroid resistance, lymphocytes, cytokines, interleukins, chronic obstructive pulmonary disease

For citations: Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Movchan L.V., Talabaeva E.I., Plastinina A.V., Shman T.V. Effect of the combination of theophylline and budesonide on production of proinflammatory cytokines by blood cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 14-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-14-22>

Для корреспонденции:

Кадушкин Алексей Геннадьевич
E-mail: kadushkyn@gmail.com

Correspondence:

Aleksey G. Kadushkin
Email: kadushkyn@gmail.com

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях и персистирующим иммунным ответом, которые являются важной «мишенью» при лечении заболевания [1]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами с противовоспалительным действием, которые чаще других назначаются для лечения ХОБЛ. В соответствии с докладом Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD 2021) ИГКС в настоящее время следует назначать пациентам с высоким риском обострений (имеющим два обострения и более в год или госпитализацию в течение предыдущего года), несмотря на исчерпывающую поддерживающую терапию бронходилататорами длительного действия [13]. Более того, ИГКС в сочетании с одним или двумя бронходилататорами длительного действия должны назначаться при количестве эозинофилов крови > 300 кл/мкл, а также пациентам с синдромом перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ [13].

Вместе с тем у части пациентов кортикостероиды имеют ограниченную эффективность в улучшении функции легких, качества жизни и снижении количества клеток воспаления и высвобождаемых ими медиаторов [22]. В настоящее время описано несколько молекулярных механизмов, которые могут приводить к развитию стероидорезистентности, включая повышенную экспрессию глюкокортикоидного рецептора (ГР) β , сниженную экспрессию гистондеацетилазы-2 (ГДА2) и фосфатазы-1 митоген-активируемой протеинкиназы (МКП-1), увеличение продукции фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (ФИММ) [1, 17]. Реализация проведения сигналов с помощью этих молекулярных механизмов приводит к изменению функционального состояния клеток, прежде всего лимфоцитов. При наличии стероидорезистентности цитокин-продуцирующая их способность не снижается или снижается, но незначительно. Таким образом, одним из подходов к оценке стероидорезистентности на клеточном уровне является анализ способности к синтезу и секреции цитокинов ассоциированными участниками формирования воспалительного ответа после или в результате контакта с глюкокортикостероидами (ГКС).

Как известно, продуцентами цитокинов являются клетки крови, в том числе лимфоциты. Показано, что процент $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), продуцирующих провоспалительные цитокины интерферон- γ (ИФН γ) и фактор некроза опухоли- α (ФНО α), повышен в периферической крови, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и бронхиальных смывах у пациентов с ХОБЛ независимо от использования ИГКС, что свидетельствует о сниженной чувствительности этих клеток к стероидам [16]. Эти клетки, наряду с $CD4^+$ Т-хелперами 1-го типа (Тх1) и Тх17-лимфоцитами, привлекаются в легкие пациентов с ХОБЛ и участвуют в адаптив-

ном иммунном ответе. Кроме того, ЦТЛ секретируют цитотоксические белки, такие как перфорины и гранзим В, которые индуцируют апоптоз или некроз альвеолярных клеток.

Тх1-клетки секретируют ИФН γ и ФНО α , тогда как Тх17-лимфоциты продуцируют интерлейкин 17А (ИЛ-17А), ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22 [15]. ИФН γ , в частности, повышает секрецию хемокинов CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10) и CXCL11 (I-TAC), которые привлекают Тх1-клетки и ЦТЛ 1-го типа в легкие пациентов с ХОБЛ [15]. ФНО α активирует фактор транскрипции – ядерный фактор- κ B (NF- κ B), который стимулирует транскрипцию генов, кодирующих цитокины, хемокины и молекулы адгезии, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН β , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), моноцитарный хемотаксический протеин 1, CCL5, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, Е-селектин [8]. Более того, ФНО α и ИФН γ способствуют сниженной чувствительности к кортикостероидам гладкомышечных клеток дыхательных путей в связи с нарушением функционирования ГР [9].

ИЛ-17А индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая ИЛ-8 и ГМ-КСФ, в нескольких типах клеток, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки, и усиливает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [18]. Показано, что при ХОБЛ воспаление, индуцированное ИЛ-17А, ассоциировано со снижением ответа на ИГКС [5].

В ряде случаев ХОБЛ сопровождается вовлечением Тх2-клеток [4]. Последние клетки и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и, таким образом, индуцируют эозинофильное воспаление, которое характеризуется более эффективным ответом на ГКС [4].

В настоящее время предпринимаются попытки повысить стероидочувствительность при наличии резистентности к препаратам этой группы. Теофиллин на протяжении десятилетий используется для лечения ХОБЛ в качестве бронходилататора. Для достижения умеренного расширения бронхов требуется концентрация этого препарата в крови 10–20 мг/л. В последние годы появился интерес к использованию теофиллина у пациентов с ХОБЛ в низких дозах с достижением плазменной концентрации от 1 до 5 мг/л. Доклинические исследования продемонстрировали, что именно при этой плазменной концентрации теофиллин проявляет противовоспалительные свойства [7]. Молекулярный механизм противовоспалительного эффекта теофиллина обусловлен ингибированием фосфодиэстеразы-4 и активацией ГДА2, что ведет к снижению экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Появились данные о способности теофиллина потенцировать противовоспалительные эффекты ГКС [12], что оспаривается другими учеными [10].

Цель исследования: оценить способность комбинации теofilлина и будесонида подавлять выработку провоспалительных цитокинов клетками крови пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 27 больных ХОБЛ (характеристика пациентов представлена в табл. 1). Диагностика ХОБЛ и оценка ее степени тяжести проводились в соответствии с критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) [13]. Критериями исключения из исследования явились наличие у пациентов других заболеваний легких, включая бронхиальную астму, заболевания соединительной ткани с изменениями функции дыхательной системы, онкологические заболевания, нарушения свертывающей системы крови, а также прием системных ГКС или обострение ХОБЛ в течение 6 нед. до начала исследования.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of the subjects

Характеристики	Пациенты с ХОБЛ, n = 27
Пол, м/ж (абс.)	22/5
Возраст (годы)	66,4 ± 1,5
ИМТ, кг·м ⁻²	27,6 ± 1,1
Статус курения	
курильщик (абс.)	12
экс-курильщик (абс.)	15
Индекс курящего человека	36,3 ± 2,6
ОФВ ₁ после БП, % от должного	51,0 ± 3,3
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после БП, %	55,4 ± 2,3

Примечание: данные представлены как абсолютные числа или среднее ± стандартная ошибка среднего. БП – бронходилатационная проба; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Проведение исследования одобрено решением комитета по биомедицинской этике Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное добровольное согласие на участие в нем.

Оценка внутриклеточной продукции цитокинов Т-лимфоцитами крови

Забор венозной крови у пациентов проводили утром натощак в объеме 7 мл в пробирку, содержащую гепарин натрия (Белмедпрепараты, Минск, Республика Беларусь) в концентрации 10 Ед/мл в качестве антикоагулянта, и немедленно доставляли в лабораторию. В стерильных пробирках смешивали 7 мл крови с аналогичным объемом культуральной среды RPMI 1640 (Gibco, Гранд Айленд, Нью-Йорк, США), содержащей 10%-ную фетальную телячью сыворотку (ФТС, Capricorn Scientific, Эбсдорфер-

грудн, Германия), и инкубировали с будесонидом (10 нМ, Glentham Life Sciences Ltd, Коршам, Уилтшир, Великобритания), теofilлином (1 мкМ, Glentham Life Sciences Ltd) или их комбинацией в увлажненной воздушной среде с 5% CO₂ при 37°C в течение 1 ч. Клеточные культуры затем стимулировали с добавлением форбол-миристат-ацетата (ФМА, 50 нг/мл) (Сауман Chemical, Энн-Арбор, Мичиган, США) и иономицина (1 мкг/мл) (Сауман Chemical, Израиль) в присутствии брефельдина А (10 мкг/мл) (Сауман Chemical, Израиль) и далее инкубировали в увлажненной воздушной среде с 5% CO₂ при 37°C. После стимуляции в течение 6 ч в пробирку вносили 100 мкл 20 мМ раствора этилендиаминтетраацетата динатрия дигидрата в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) для прекращения активации клеток и удаления адгезированных клеток. Далее клетки отмывали и добавляли коктейль моноклональных антител к поверхностным антигенам (CD45, CD3, CD4, CD8, Beckman Coulter, Марсель, Франция; Exbio, Прага, Чешская Республика), после чего клетки инкубировали в течение 15 мин в темноте при комнатной температуре. Эритроциты лизировали путем добавления лизирующего раствора Versalysе (Beckman Coulter, Марсель, Франция). Спустя 15 мин пробирку центрифугировали при 500g в течение 5 мин, клетки отмывали с использованием ФСБ, содержащего 1%-ную ФТС. После фиксации лейкоцитов клетки пермеабилizировали с использованием IntraPrep Permeabilization Reagent (Beckman Coulter) и добавляли моноклональные антитела к ИЛ-4 РЕ, ИФНγ APC, ФНОα РЕ (все Beckman Coulter) или ИЛ-8 FITC (R&D systems Europe, Абингдон, Великобритания) на 15 мин в темноте при комнатной температуре. Затем вносили 3 мл отмывочного буфера и пробирку центрифугировали при 500g в течение 5 мин. После удаления супернатанта в пробирку помещали 500 мкл 1%-ного раствора параформальдегида в ФСБ и клетки анализировали не позднее 12 ч на проточном цитометре Navios с использованием программного обеспечения Kaluza (Beckman Coulter, Бреа, Калифорния, США). Образцы анализировали путем гейтирования лимфоцитов с использованием антител к CD45 и сигнала от бокового светорассеивания. Тх-клетки идентифицировали как CD45⁺CD3⁺CD4⁺ события, а ЦТЛ определяли как CD45⁺CD3⁺CD8⁺ клетки.

Стоит отметить, что концентрация, в которой теofilлин применялся в настоящем исследовании (1 мкМ), относится к низким и аналогична концентрации этого препарата, использованной в других экспериментах *in vitro*.

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК-клеток)

МКПК-клетки выделяли из периферической крови пациентов с ХОБЛ путем центрифугирования на градиенте плотности 1,077 с использованием Lymphopure (Biolegend, Сан Диего, Ка-

лифорния, США). Клетки ресуспендировали в концентрации 10⁶/мл в культуральной среде RPMI 1640, обогащенной 10%-ной ФТС, 2 мМ глутамина, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США).

Определение секреции цитокинов МКПК-клетками

Помещали 2 × 10⁵ МКПК-клеток в лунки 96-луночного планшета и культивировали в присутствии или отсутствии будесонида (10 нМ) и теофиллина (1 мкМ) в течение 1 ч. В последующем клетки активировали путем добавления фитогемагглютинаина (ФГА, Sigma-Aldrich, 10 мкг/мл). По истечении суток супернатанты собирали и хранили при температуре -20°C. В них определяли концентрацию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП, ФИММ методом иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя (АО «Вектор Бест», РФ; Bioassay Technology Laboratory, Шанхай, Китай).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета статистического анализа данных GraphPad Prism версия 7.00 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). Результаты исследования представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего от общего числа наблюдений с нормальным распределением данных, что подтверждалось построением гистограмм распределения и определением критерия Шапиро – Уилка. Оценка результатов исследования проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным попарным сравнением показателей с помощью критерия Тьюки. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

Результаты исследования

Влияние лекарственных средств на секрецию цитокинов МКПК-клетками

Проведенные исследования показали, что теофиллин подавлял секрецию ИЛ-4 и ИЛ-17А

МКПК-клетками, а будесонид – секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8 и ИЛ-13 (табл. 2). Внесение в культуру МКПК-клеток, стимулированных ФГА, комбинации теофиллина и будесонида приводило к угнетению синтеза ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ФИММ и ТСЛП. При этом сочетание теофиллина и будесонида оказалось более эффективным в супрессии выработки ИЛ-4 и ИЛ-8 МКПК-клетками, чем использование одного будесонида.

Влияние лекарственных средств на внутриклеточную продукцию цитокинов Т-клетками крови

Инкубация клеток крови с будесонидом приводила к снижению синтеза ИЛ-4 и ИЛ-8 Тх-клетками и ЦТЛ, стимулированными ФМА и иономицином, а также угнетению выработки ФНОα Тх-клетками и ИФНγ ЦТЛ (табл. 3). Теофиллин не оказывал влияния на продукцию цитокинов Тх-клетками и ЦТЛ. Зато комбинация будесонида и теофиллина оказалась способна ингибировать синтез ИЛ-4, ИЛ-8, ФНОα и ИФНγ обеими субпопуляциями Т-лимфоцитов крови (рис.). Более того, будесонид в сочетании с теофиллином обладал более выраженным ингибирующим воздействием на продукцию ИЛ-4 Тх-клетками и ИЛ-8 ЦТЛ, чем один будесонид.

В настоящем исследовании продемонстрирована способность теофиллина в низкой концентрации при сочетанном использовании с будесонидом подавлять выработку провоспалительных цитокинов МКПК-клетками и, в частности, Т-лимфоцитами крови пациентов с ХОБЛ. Полученные результаты обосновывают фармакологическую целесообразность использования теофиллина в низкой дозе при лечении пациентов с ХОБЛ.

В нашем исследовании будесонид снижал процент Тх-клеток, продуцирующих ФНОα, и ЦТЛ, синтезирующих ИФНγ. Другими авторами получены схожие результаты, демонстрирующие дозозависимое ингибирование продукции ИФНγ ЦТЛ

Таблица 2. Влияние теофиллина, будесонида и их комбинации на секрецию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови

Table 2. The effect of theophylline, budesonide and their combination on the secretion of cytokines by peripheral blood mononuclear cells

Цитокин	Контроль	ФГА	ФГА + будесонид 10 нМ	ФГА + теофиллин 1 мкМ	ФГА + будесонид 10 нМ + теофиллин 1 мкМ
ИЛ-4, пг/мл	1,4 ± 0,1	7,2 ± 1,2*	1,7 ± 0,1*	4,0 ± 0,9 [#]	1,4 ± 0,1**
ИЛ-5, пг/мл	31,6 ± 3,7	42,3 ± 1,8*	35,8 ± 2,0 [#]	33,8 ± 3,0	26,3 ± 2,5 ^{#§}
ИЛ-8, пг/мл	37 452 ± 10 404	129 941 ± 8 186*	55 039 ± 10 312*	126 858 ± 9 453**	44 254 ± 10 032**§
ИЛ-13, пг/мл	3,2 ± 0,6	79,7 ± 6,3*	59,8 ± 3,1**	66,2 ± 1,8*	45,6 ± 5,2**
ИЛ-17А, пг/мл	17,2 ± 1,0	23,0 ± 1,4*	23,5 ± 1,2*	16,2 ± 1,0 [#]	19,6 ± 1,1**§
ИЛ-33, пг/мл	52,3 ± 5,2	75,1 ± 4,6*	62,1 ± 5,8	69,5 ± 4,7	59,7 ± 4,0 [#]
ТСЛП, пг/мл	29,1 ± 4,6	82,8 ± 6,0*	74,3 ± 5,9*	66,7 ± 9,2	52,9 ± 6,5*
ФИММ, нг/мл	1,3 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,2*

Примечание: результаты представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего;
* – $p < 0,05$ по сравнению с данными «контроль»; [#] – $p < 0,05$ по сравнению с «ФГА»; * – $p < 0,05$ по сравнению с «ФГА + будесонид 10 нМ»; § – $p < 0,05$ по сравнению с «ФГА + теофиллин 1 мкМ»

Таблица 3. Влияние теофиллина, будесонида и их комбинации на продукцию цитокинов Т-лимфоцитами крови**Table 3.** The effect of theophylline, budesonide and their combination on the production of cytokines by T-lymphocytes

Субпопуляция лимфоцитов	ФМА + иономицин	ФМА + иономицин + будесонид 10 нМ	ФМА + иономицин + теофиллин 1 мкМ	ФМА + иономицин + будесонид 10 нМ + теофиллин 1 мкМ
CD4 ⁺ ИЛ-4 ⁺ Т клетки, %	3,4 ± 0,4	2,3 ± 0,2 [#]	3,0 ± 0,4 [*]	1,8 ± 0,2 ^{**§}
CD8 ⁺ ИЛ-4 ⁺ Т клетки, %	4,4 ± 0,6	3,1 ± 0,5 [#]	3,6 ± 0,6	2,8 ± 0,5 [#]
CD4 ⁺ ИЛ-8 ⁺ Т клетки, %	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,2 [#]	1,5 ± 0,2	1,0 ± 0,2 [#]
CD8 ⁺ ИЛ-8 ⁺ Т клетки, %	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,2 [#]	1,5 ± 0,2	0,9 ± 0,1 ^{**}
CD4 ⁺ ФНОα ⁺ Т клетки, %	61,4 ± 3,6	50,8 ± 4,5 [#]	58,3 ± 4,1 [*]	50,0 ± 5,5 [#]
CD8 ⁺ ФНОα ⁺ Т клетки, %	77,4 ± 6,7	69,9 ± 6,5	73,6 ± 7,1	68,7 ± 5,9 [#]
CD4 ⁺ ИФНγ ⁺ Т клетки, %	25,7 ± 3,4	24,5 ± 3,4	23,6 ± 3,3	22,2 ± 3,5 [#]
CD8 ⁺ ИФНγ ⁺ Т клетки, %	75,4 ± 5,7	72,1 ± 5,7 [#]	76,2 ± 5,8	72,3 ± 5,8 [#]

Примечание: результаты представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего;[#] – $p < 0,05$ по сравнению с данными «ФМА + иономицин»; ^{*} – $p < 0,05$ по сравнению с «ФМА + иономицин + будесонид 10 нМ»; [§] – $p < 0,05$ по сравнению с «ФМА + иономицин + теофиллин 1 мкМ»

крови пациентов с ХОБЛ под влиянием дексаметазона [14].

В настоящем исследовании теофиллин не влиял на выработку ФНОα и ИФНγ Тх-клетками и ЦТЛ. В другом исследовании теофиллин в аналогичной концентрации (1 мкМ) не оказывал влияния на экспрессию гена ИФНγ в CD4⁺ Т-лимфоцитах крови здоровых доноров [6]. Как видно из табл. 3, комбинация будесонида и теофиллина подавляла продукцию обоих цитокинов, ФНОα и ИФНγ, Тх-клетками и ЦТЛ. В клиническом испытании у пациентов с обострением ХОБЛ добавление теофиллина в низкой дозе к стандартной терапии, включающей системные кортикостероиды, приводило к снижению концентрации ФНОα в мокроте.

Тх2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [4]. В нашей работе будесонид подавлял уровень ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 в супернатантах МКПК-клеток пациентов с ХОБЛ, стимулированных ФГА, по сравнению с клетками, культивированными в отсутствие будесонида. ГКС также снижали относительное количество Тх-лимфоцитов и ЦТЛ, продуцирующих ИЛ-4. Вместе с тем теофиллин продемонстрировал способность ингибировать секрецию ИЛ-4 МКПК-клетками, но не влиял на продукцию этими клетками ИЛ-5 и ИЛ-13. В другом исследовании теофиллин в концентрации 1 мкМ не оказывал влияния на экспрессию гена ИЛ-5 в CD4⁺ Т-лимфоцитах крови здоровых доноров [6].

Нами установлено, что комбинация будесонида и теофиллина угнетала продукцию ИЛ-5 МКПК-клетками более значительно, чем культивация этих клеток в присутствии только теофиллина. Более того, совместное использование будесонида и теофиллина приводило к более выраженному снижению процента CD4⁺ Т-клеток крови, продуцирующих ИЛ-4, чем воздействие одного из этих лекарственных средств. Полученные результаты свидетельствуют, что теофиллин в сочетании с ГКС способен подавлять воспалительный ответ, развивающийся при посредстве Тх2-клеток.

ИЛ-33 и ТСЛП способны индуцировать иммунный ответ, опосредованный Тх2-клетками, и последующую продукцию цитокинов активированными Тх2-лимфоцитами [20]. Повышенные концентрации ИЛ-33 и ТСЛП были выявлены в дыхательных путях и сыворотке крови пациентов с ХОБЛ [11, 20]. ИЛ-33 стимулирует избыточную продукцию слизи в дыхательных путях, повышение миграции нейтрофилов в легкие и проницаемости эндотелия сосудов, усиливая воспалительный ответ при ХОБЛ [11]. Показано, что ИЛ-33 способствует развитию эозинофильного типа воспаления у пациентов с ХОБЛ [3]. В настоящем исследовании МКПК-клетки оказались нечувствительны к ингибированию будесонидом секреции ИЛ-33 и ТСЛП, индуцированной ФГА. Как видно из табл. 2, теофиллин самостоятельно также не был способен подавить секрецию ИЛ-33 и ТСЛП МКПК-клетками. Вместе с тем продукция ИЛ-33 и ТСЛП существенно снижалась в МКПК-клетках, культивированных с добавлением комбинации теофиллина и будесонида, по сравнению с клетками, находившимися в культуральной среде в отсутствие этих лекарственных средств. Такие находки свидетельствуют о возможности преодоления стероидорезистентности у пациентов с ХОБЛ при сочетанном использовании теофиллина и ГКС.

Тх17-клетки в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ продуцируют ИЛ-17А, который стимулирует секрецию ИЛ-8 и ГМ-КСФ эпителиальными клетками бронхов [18]. Воспалительный процесс, обусловленный ИЛ-17А, характеризуется снижением ответа на кортикостероиды при ХОБЛ [5]. В настоящей работе теофиллин блокировал продукцию ИЛ-17А МКПК-клетками, в то время как будесонид не оказывал влияния на секрецию этого цитокина. Примечательно, что комбинация теофиллина с будесонидом ослабляла влияние ФГА на синтез ИЛ-17А, но теряла преимущества перед использованием одного теофиллина.

ИЛ-8 стимулирует миграцию нейтрофилов в дыхательные пути. Нейтрофилы, оказавшись в ды-

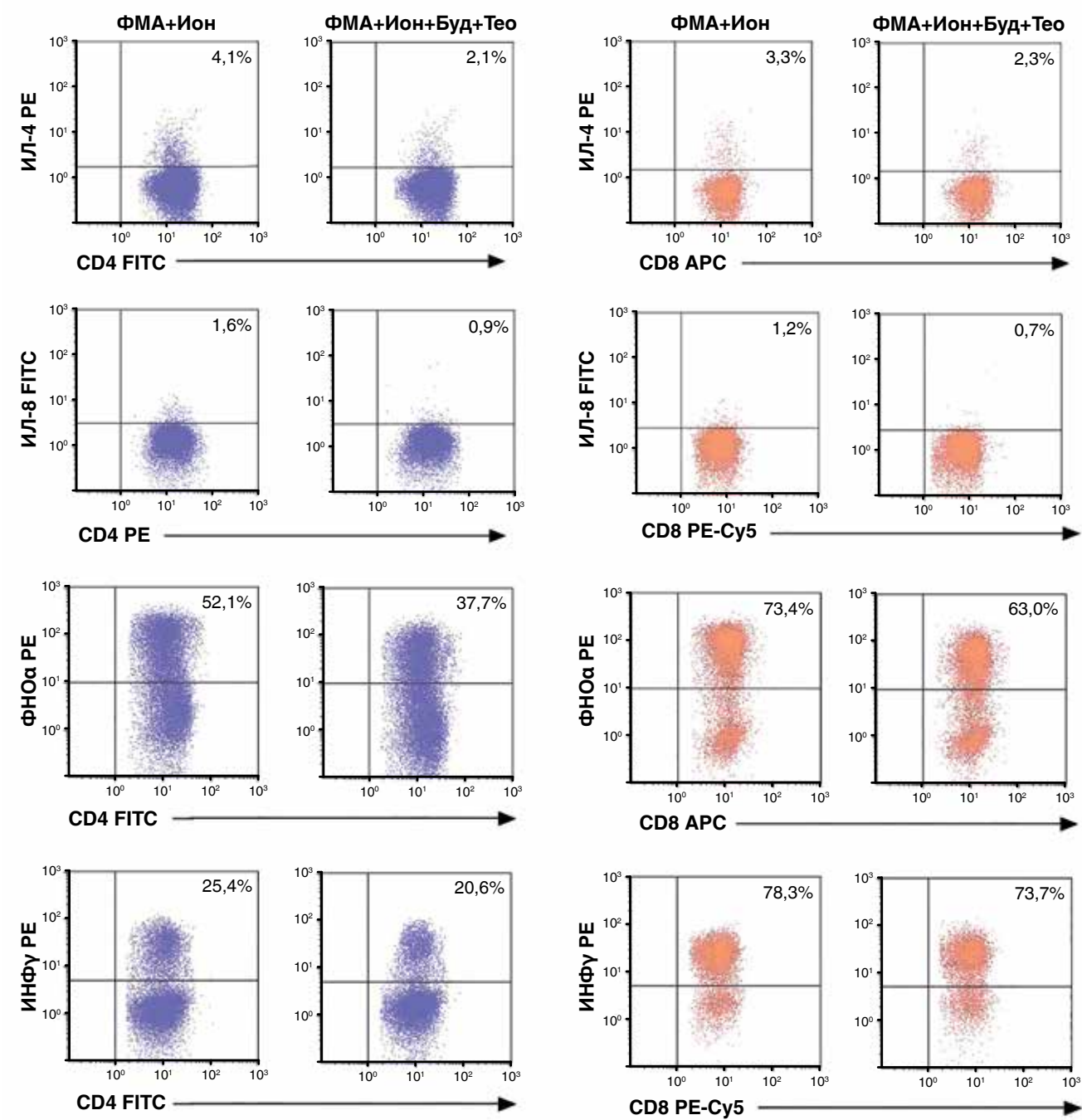


Рис. Графики, полученные при анализе данных методом проточной цитометрии, демонстрирующие комбинированный эффект 1 мкМ теофиллина (Тео) и 10 нМ будесонида (Буд) на процент Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-8, ИФНγ, ФНОα, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Fig. Flow cytometry data plots showing the combined effect of 1 μM theophylline (Theo) and 10 nM budesonide (Bud) on the percentage of T-helpers (CD4⁺) and cytotoxic T-lymphocytes (CD8⁺) producing IL-4, IL-8, IFNγ, and TNFα, in patients with chronic obstructive pulmonary disease

хательных путях пациентов с ХОБЛ, секретируют сериновые протеазы, включая матриксную металло-протеиназу-8 (ММП-8), ММП-9, нейтрофильную эластазу, катепсин G и протеиназу-3, которые могут приводить к альвеолярной деструкции и гиперсекреции слизи [21]. В настоящем исследовании мы обнаружили, что синтез ИЛ-8 МКПК-клетками пациентов с ХОБЛ снижался под воздействием будесонида. Кроме того, будесонид снижал отно-

сительное количество Тх-клеток и ЦТЛ крови, продуцирующих ИЛ-8. В другом исследовании дексаметазон дозозависимо ингибировал секрецию ИЛ-8 МКПК-клетками пациентов с ХОБЛ и здоровых курильщиков [19].

Проведенные нами исследования показали, что теофиллин самостоятельно не оказывает влияния ни на секрецию ИЛ-8 МКПК-клетками, ни на продукцию этого цитокина Тх-лимфоцитами и ЦТЛ. Однако

Заклучение

сочетанное применение теофиллина с будесонидом приводит к более выраженному подавлению секреции ИЛ-8 МКПК-клетками и синтеза ИЛ-8 ЦТЛ, чем при использовании одного будесонида. В другой лаборатории инкубация альвеолярных макрофагов курящих пациентов с ХОБЛ с добавлением теофиллина приводила к усилению степени подавления дексаметазоном секреции ИЛ-8 этими клетками и повышению их чувствительности к стероидам.

Повышенная экспрессия противовоспалительного цитокина ФИММ представляет собой дополнительный молекулярный механизм развития стероидорезистентности при ХОБЛ [1]. Концентрация ФИММ была выше в плазме крови резистентных к ГКС-терапии пациентов с ХОБЛ по сравнению со стероидочувствительными [2]. В настоящей работе мы обнаружили снижение секреции ФИММ при сочетанном использовании будесонида и теофиллина, тогда как каждый из них по отдельности обладал минимальной ингибирующей активностью. Это означает, что стероидорезистентность, опосредованная ФИММ, может быть преодолена при добавлении к клеткам теофиллина.

Необходимо отметить, что теофиллин самостоятельно демонстрирует противовоспалительные эффекты в отношении продукции цитокинов клетками крови пациентов с ХОБЛ. Так, теофиллин снижает секрецию ИЛ-4 и ИЛ-17А МКПК-клетками. Комбинация теофиллина и будесонида супрессирует воспалительный процесс, подавляя секрецию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-33, ТСЛП и ФИММ МКПК-клетками, а также продукцию ФНО α , ИФН γ , ИЛ-4 и ИЛ-8 Тх-клетками и ЦТЛ. Сочетание теофиллина и будесонида оказывает более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию ИЛ-4 и ИЛ-8 МКПК-клетками, а также на синтез ИЛ-4 CD4⁺ Т-клетками и ИЛ-8 CD8⁺ Т-лимфоцитами, чем действие одного будесонида. Полученные данные служат дополнительным обоснованием целесообразности использования теофиллина в низкой концентрации совместно с ГКС в клинической практике.

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. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д. Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 736-747.
2. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Мовчан Л. В., Шман Т. В., Панасюк В. К., Новская Г. К. Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 681-692.
3. Barnes P. J. Inflammatory endotypes in COPD // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. 1249-1256.
4. Barnes P. J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2018. – Vol. 18, № 7. – P. 454-466.
5. Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 2. – P. 1-13.
6. Choy D. K., Ko F., Li S. T., Ip L. S., Leung R., Hui D., Lai K. N., Lai C. K. Effects of theophylline, dexamethasone and salbutamol on cytokine gene expression in human peripheral blood CD4⁺ T-cells // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14, № 5. – P. 1106-1112.
7. Cosio B. G., Soriano J. B. Theophylline again? Reasons for believing // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 5-6.
8. De Bosscher K., Vanden Berghe W., Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 488-522.
9. Dejager L., Vandevyver S., Petta I., Libert C. Dominance of the strongest: inflammatory cytokines versus glucocorticoids // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 21-33.
10. Devereux G., Cotton S., Fielding S., McMeekin N., Barnes P. J., Briggs A., Burns G., Chaudhuri R., Chrystyn H., Davies L., De Soyza A., Gompertz S., Haughney J., Innes K., Kaniewska J., Lee A., Morice A., Norrie J., Sullivan A., Wilson A., Price D. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with copd: a randomized clinical trial // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, № 15. – P. 1548-1559.
1. Kadushkin A.G., Taganovich A.D. Molecular mechanisms of steroid resistance development in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 6, pp. 736-747. (In Russ.)
2. Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Movchan L.V., Shman T.V., Panasyuk V.K., Novskaya G.K. Use of routine CBC tests to predict resistance to glucocorticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 6, pp. 681-692. (In Russ.)
3. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*, 2019, vol. 74, no. 7, pp. 1249-1256.
4. Barnes P.J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 7, pp. 454-466.
5. Brightling C., Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 2, pp. 1-13.
6. Choy D.K., Ko F., Li S.T., Ip L.S., Leung R., Hui D., Lai K.N., Lai C.K. Effects of theophylline, dexamethasone and salbutamol on cytokine gene expression in human peripheral blood CD4⁺ T-cells. *Eur. Respir. J.*, 1999, vol. 14, no. 5, pp. 1106-1112.
7. Cosio B.G., Soriano J.B. Theophylline again? Reasons for believing. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 34, no. 1, pp. 5-6.
8. De Bosscher K., Vanden Berghe W., Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr. Rev.*, 2003, vol. 24, no. 4, pp. 488-522.
9. Dejager L., Vandevyver S., Petta I., Libert C. Dominance of the strongest: inflammatory cytokines versus glucocorticoids. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2014, vol. 25, no. 1, pp. 21-33.
10. Devereux G., Cotton S., Fielding S., McMeekin N., Barnes P.J., Briggs A., Burns G., Chaudhuri R., Chrystyn H., Davies L., De Soyza A., Gompertz S., Haughney J., Innes K., Kaniewska J., Lee A., Morice A., Norrie J., Sullivan A., Wilson A., Price D. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with copd: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 15, pp. 1548-1559.

11. Donovan C., Hansbro P. M. IL-33 in Chronic Respiratory Disease: From Preclinical to Clinical Studies // *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. 56-62.
12. Ford P. A., Durham A. L., Russell R. E. et al. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, № 6. – P. 1338-1344.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available: <http://www.goldcopd.org> (Accessed: 19.01.2021).
14. Grundy S., Plumb J., Kaur M., Ray D., Singh D. Additive anti-inflammatory effects of corticosteroids and phosphodiesterase-4 inhibitors in COPD CD8 cells // *Respir. Res.* 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1-11.
15. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1-26.
16. Hodge G., Nairn J., Holmes M., Reynolds P.N., Hodge S. Increased intracellular T helper 1 proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 150, № 1. – P. 22-29.
17. Hodge G., Tran H. B., Reynolds P. N., Jersmann H., Hodge S. Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2020. – Vol. 14, № 1753466620905280. – P. 1-12.
18. Honda K., Wada H., Nakamura M., Nakamoto K., Inui T., Sada M., Koide T., Takata S., Yokoyama T., Saraya T., Kurai D., Ishii H., Goto H., Takizawa H. IL-17A synergistically stimulates TNF- α -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential role in amplifying airway inflammation // *Exp. Lung Res.* – 2016. – Vol. 42, № 4. – P. 205-216.
19. Khorasani N., Baker J., Johnson M., Chung K. F., Bhavsar P. K. Reversal of corticosteroid insensitivity by p38 MAPK inhibition in peripheral blood mononuclear cells from COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 283-291.
20. Oishi K., Matsunaga K., Shirai T., Hirai K., Gon Y. Role of Type2 Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 1-23.
21. Owen C. A. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 253-268.
22. Zervas E., Samitas K., Gaga M., Beghe B., Fabbri L. M. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons // *Curr. Drug Targets.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 192-224.
11. Donovan C., Hansbro P.M. IL-33 in Chronic Respiratory Disease: From Preclinical to Clinical Studies. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.*, 2019, vol. 3, no. 1, pp. 56-62.
12. Ford P.A., Durham A.L., Russell R.E. et al. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 6, pp. 1338-1344.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available: <http://www.goldcopd.org> (Accessed: 19.01.2021).
14. Grundy S., Plumb J., Kaur M., Ray D., Singh D. Additive anti-inflammatory effects of corticosteroids and phosphodiesterase-4 inhibitors in COPD CD8 cells. *Respir Res.*, 2016, vol. 17, no. 9, pp. 1-11.
15. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 11, pp. 1-26.
16. Hodge G., Nairn J., Holmes M., Reynolds P.N., Hodge S. Increased intracellular T helper 1 proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 150, no. 1, pp. 22-29.
17. Hodge G., Tran H.B., Reynolds P.N., Jersmann H., Hodge S. Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2020, vol. 14, no. 1753466620905280, pp. 1-12.
18. Honda K., Wada H., Nakamura M., Nakamoto K., Inui T., Sada M., Koide T., Takata S., Yokoyama T., Saraya T., Kurai D., Ishii H., Goto H., Takizawa H. IL-17A synergistically stimulates TNF- α -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential role in amplifying airway inflammation. *Exp. Lung Res.*, 2016, vol. 42, no. 4, pp. 205-216.
19. Khorasani N., Baker J., Johnson M., Chung K.F., Bhavsar P.K. Reversal of corticosteroid insensitivity by p38 MAPK inhibition in peripheral blood mononuclear cells from COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2015, vol. 10, pp. 283-291.
20. Oishi K., Matsunaga K., Shirai T., Hirai K., Gon Y. Role of Type2 Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 8, pp. 1-23.
21. Owen C. A. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 253-268.
22. Zervas E., Samitas K., Gaga M., Beghe B., Fabbri L.M. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr. Drug Targets*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 192-224.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Учреждение образования «Белорусский государственный
медицинский университет»,
220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83.

Кадушкин Алексей Геннадьевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры биологической химии.
Тел.: (37517) 373-93-92.
E-mail: kadushkyn@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Таганович Анатолий Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой биологической химии.
Тел.: (37517) 277-17-64.
E-mail: taganovich@bsmu.by
<https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Belorussian State
Medical University,
83, Dzerzhinskogo Ave.,
Minsk, Belarus Republic, 220116.

Aleksey G. Kadushkin

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Biological Chemistry Department.
Phone: (37517) 373-93-92.
Email: kadushkyn@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Anatoliy D. Taganovich

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of of Biological Chemistry Department.
Phone: (37517) 277-17-64.
Email: taganovich@bsmu.by
<https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»,
223053, Республика Беларусь, Минская обл., Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43.
Тел.: (37517) 265-40-89.

Мовчан Людмила Викторовна

кандидат биологических наук, врач лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории.
E-mail: movchan-l@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0441-0109>

Шман Татьяна Викторовна

кандидат биологических наук,
заведующая лабораторией иммунологических исследований.
E-mail: shman@oncology.by

Учреждение здравоохранения «Минский клинический консультативно-диагностический центр»,
220045, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Семашко, д. 10.
Тел.: (37517) 277-19-87.

Талабаева Элина Ивановна

врач-пульмонолог консультационного отделения.
E-mail: alina.tal@mail.ru

Пластинина Алёна Всеволодовна

врач-пульмонолог консультационного отделения.
E-mail: alenailina@gmail.com

Republican Scientific Practical Center
of Children's Oncology,
Hematology and Immunology,
43, Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsky District,
Minsky Region, the Republic of Belarus, 223053.
Phone: (37517) 265-40-89.

Lyudmila V. Movchan

Candidate of Biological Sciences, Laboratory Diagnostics
Physician of Clinical Diagnostic Laboratory.
Email: movchan-l@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0441-0109>

Tatiana V. Shman

Candidate of Biological Sciences,
Head of Immunological Laboratory.
Email: shman@oncology.by

Minsk Clinical Consulting and Diagnostic Center,
10, Semashko St., Minsk,
Belarus, 220045.
Phone: (37517) 277-19-87.

Elina I. Talabaeva

Pulmonologist of Consulting Department.
Email: alina.tal@mail.ru

Alena V. Plastinina

Pulmonologist of Consulting Department.
Email: alenailina@gmail.com

Поступила 15.01.2021

Submitted as of 15.01.2021



Заболееваемость туберкулезом внелегочных локализаций на территории Кыргызской Республики

А. А. ТОКТОГОНОВА, К. М. МУКАНБАЕВ, М. Д. КОЖОМКУЛОВ, Д. КОЖОМКУЛОВ

Национальный центр фтизиатрии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

РЕЗЮМЕ

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) широко распространен на территории Кыргызской Республики (КР). Значительное число случаев ВЛТ не распознается своевременно врачами общей практики. В КР заболеваемость туберкулезом внелегочных локализаций в 2019 г. составила 19,5 на 100 тыс. населения, в структуре преобладают туберкулезный экссудативный плеврит (50,6%) и костно-суставной туберкулез (18,1%).

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, заболеваемость, туберкулезный экссудативный плеврит, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, костно-суставной туберкулез

Для цитирования: Токтогонова А. А., Муканбаев К. М., Кожомкулов М. Д., Кожомкулов Д. Заболеваемость туберкулезом внелегочных локализаций на территории Кыргызской Республики // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 23-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-23-27>

Incidence of Extrapulmonary Tuberculosis in the Territory of the Kyrgyz Republic

A. A. TOKTOGONOVA, K. M. MUKANBAEV, M. D. KOZHOMKULOV, D. KOZHOMKULOV

National Phthisiology Center, Bishkek, the Kyrgyz Republic

ABSTRACT

Extrapulmonary tuberculosis is widespread in the territory of the Kyrgyz Republic (KR). General practitioners fail to diagnose in time a significant number of cases of extrapulmonary tuberculosis. In the Kyrgyz Republic, in 2019 the incidence of extrapulmonary tuberculosis made 19.5 per 100,000 population, tuberculous exudative pleurisy (50.6%) and bone and joint tuberculosis (18.1%) prevailed in the structure.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, incidence, tuberculous exudative pleurisy, tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, bone and joint tuberculosis

For citations: Toktogonova A.A., Mukanbaev K.M., Kozhomkulov M.D., Kozhomkulov D. Incidence of extrapulmonary tuberculosis in the territory of the Kyrgyz Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 23-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-23-27>

Для корреспонденции:

Токтогонова Атыркүл Акматбековна
E-mail: tbkgprogram@gmail.com, atyrkul7@gmail.com

Correspondence:

Atyrkul A. Toktogonova
Email: tbkgprogram@gmail.com, atyrkul7@gmail.com

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) обладает меньшей контагиозностью, чем туберкулез легких, но часто диагностируется уже на стадии осложнений и необратимых изменений, что обуславливает высокий процент инвалидизации [5, 10, 13]. За последние 10 лет доля ВЛТ имеет тенденцию к снижению, пациенты выявляются в основном при обращении в медицинские учреждения с жалобами, что подтверждает недостаточную работу по раннему выявлению заболевания [6].

Одной из основных причин позднего выявления ВЛТ является разнообразие клинических, лабораторных и рентгенологических его проявлений, схожих с неспецифическими заболеваниями органов и систем [11]. При выявлении ВЛТ на стадиях формирования осложнений требуется длительное и сложное лечение, в основном хирургическое, которое проводится в 70-80% случаев [2, 8, 9, 12, 14]. Нередко больные ВЛТ выявляются с наличием поражений различных органов.

В Кыргызской Республике (КР), помимо клинико-лучевых методов диагностики ВЛТ, верификацию микобактерий туберкулеза (МБТ) долгое время осуществляли микробиологическими методами бактериоскопии и посева [5], что имело существенные недостатки: низкую эффективность при первом

методе и длительные сроки ожидания при втором. Лишь в 2008 г. был внедрен Bactec MGIT-960, а в 2011 г. – Hain-тест (LPA) и Xpert/MTB-Rif, что улучшило этиологическую диагностику ВЛТ и выявление лекарственно-устойчивых случаев [1, 3, 4, 7].

Цель исследования: анализ заболеваемости и органо-локализации ВЛТ на территории КР с 2010 по 2019 г.

Материалы и методы

Использованы государственные отчетные формы Национального центра фтизиатрии «О заболеваниях активным туберкулезом» и № 089/у-туб «Извещение о больном туберкулезом».

При диагностике ВЛТ исследовались биопсийные, резекционные и патологические материалы (гной, экссудаты, отделяемое свищей). Применялись бактериоскопия, тесты лекарственной чувствительности МБТ молекулярно-генетическими (Xpert/MTB-RIF, Hain-test) и фенотипическими методами (Bactec MGIT-960, посев на среду Левенштейна – Йенсена), а также гистологические исследования.

Дизайн исследования: ретроспективный когортный. Статистический анализ когорты пациентов,

заболевших ВЛТ в КР с 2010 по 2019 г., проводился методами вариационной статистики с использованием прикладного пакета (Statsoft Inc., США). Для сравнения количественных показателей использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Высчитывали отношения шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования

По отчетным данным, в КР в 2019 г. было зарегистрировано всего 1 260 случаев ВЛТ. Заболеваемость за последние 10 лет (2010-2019 гг.) колебалась в пределах 30,7-19,5 случая на 100 тыс. населения. Самые высокие показатели заболеваемости ВЛТ отмечены в 2010-2012 гг. – 30,7 и 32,2 на 100 тыс. населения соответственно, что значимо ниже заболеваемости легочным туберкулезом (ЛТБ) в этот период – 97,4 и 101,2 на 100 тыс. населения, $p_{\chi^2} < 0,001$; ОШ = 4,93 (2,56-8,53). В результате активно проводимых мероприятий противотуберкулезной программы в стране достигнуто снижение заболеваемости как ЛТБ, так и ВЛТ. Отмечается заметная тенденция к снижению эпидемиологических показателей общего

туберкулеза, ЛТБ и ВЛТ. Доля ВЛТ от числа всех впервые зарегистрированных случаев и рецидивов в КР, по данным РЦИИЭ НЦФ, немного превышала рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения норматив – до 20%. Так, в 2019 г. доля ВЛТ составила 24,7%. Заболеваемость ВЛТ снижалась параллельно заболеваемости ЛТБ начиная с 2014 г. до 2019 г.: ЛТБ – с 71,3 до 59,4; ВЛТ – с 28,5 до 19,5 на 100 тыс. населения. В табл. 1 представлены ежегодные показатели заболеваемости по ЛТБ и ВЛТ и их соотношения. Так, в 2019 г. заболеваемость ЛТБ и ВЛТ была 59,4 и 19,5 соответственно, $p_{\chi^2} < 0,001$, ОШ = 8,70 (4,25-17,83).

За 10-летний период произошло снижение показателя заболеваемости ВЛТ с 30,7 до 19,5 на 100 тыс. населения.

Далее проведен анализ частоты различных локализаций ВЛТ. С учетом трудностей диагностики костно-суставного туберкулеза (КСТ) и внедрения инновационных микробиологических методов, которые улучшили диагностику туберкулеза, было проведено сравнение КСТ с другими локализациями ВЛТ (табл. 2).

На территории КР с 2010 по 2017 г. в структуре ВЛТ наиболее часто встречались плеврит (ТП) и

Таблица 1. Соотношение показателей заболеваемости ЛТБ и ВЛТ на 100 тыс. населения

Table 1. The ratio of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis incidence per 100,000 population

Локализация ТБ	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения									
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Легочный ТБ	67,4	67,2	69,3	70,8	71,3	67,3	68,6	64,8	61	59,4
Внелегочный ТБ	30,7	28,7	32,2	29,9	28,5	28,1	22,7	23,7	19,8	19,5
p_{χ^2}	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ОШ	4,67	5,34	4,65	5,60	6,43	5,73	8,74	7,11	9,30	8,70
95%-ный ДИ	2,56-8,53	2,88-9,88	2,57-8,41	3,06-10,24	3,46-11,93	3,07-10,68	4,48-17,06	3,66-13,81	4,55-19,00	4,25-17,83

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95%-ный ДИ – доверительный интервал

Таблица 2. Частота различных локализаций ВЛТ в 2010-2019 гг.

Table 2. Frequency of various localizations of extrapulmonary tuberculosis in 2010-2019

Год	Всего ВЛТ	ТБ ЦНС		КСТ		МПТ		ТП		ТБ ВГЛУ		ТБ других органов		p_1 ОШ ДИ	p_2 ОШ ДИ	p_3 ОШ ДИ	p_4 ОШ ДИ	p_5 ОШ ДИ
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%					
2010	1 635	39	2,4	191	11,7	24	1,5	757	46,3	458	28,0	166	10,1	< 0,001 5,41 (3,81-7,69)	< 0,001 8,87 (5,77-13,65)	< 0,001 6,52 (5,45-7,80)	< 0,001 2,94 (2,44-3,54)	> 0,05 1,17 (0,94-1,46)
2011	1 537	37	2,4	213	13,9	36	2,3	659	42,9	439	28,6	153	9,9	< 0,001 6,52 (4,52-9,32)	< 0,001 6,71 (4,68-9,62)	< 0,001 4,67 (3,91-5,57)	< 0,001 2,49 (2,07-2,98)	< 0,001 1,46 (1,17-1,82)
2012	1 787	36	2,0	206	11,5	44	2,5	753	42,1	544	30,4	204	11,4	< 0,001 6,34 (4,42-9,08)	< 0,001 5,16 (3,70-7,19)	< 0,001 5,59 (4,70-6,64)	< 0,001 3,36 (2,82-4,01)	> 0,05 1,01 (0,82-1,24)
2013	1 663	39	2,3	170	10,2	39	2,3	706	42,5	524	31,5	185	11,4	< 0,001 4,74 (3,33-6,76)	< 0,001 4,74 (3,33-6,76)	< 0,001 6,48 (5,38-7,80)	< 0,001 4,04 (3,34-4,88)	> 0,05 1,09 (0,88-1,37)

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Год	Всего ВЛТ	ТБ ЦНС		КСТ		МПТ		ТП		ТБ ВГЛУ		ТБ других органов		p1 ОШ ДИ	p2 ОШ ДИ	p3 ОШ ДИ	p4 ОШ ДИ	p5 ОШ ДИ
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%					
2014	1 602	46	2,9	182	11,4	33	2,1	782	48,8	371	23,1	188	11,7	< 0,001 4,34 (3,11- 6,04)	< 0,001 6,09 (4,18- 8,89)	< 0,001 7,44 (6,19- 8,93)	< 0,001 2,35 (1,94- 2,85)	> 0,05 1,04 (0,84- 1,29)
2015	1 676	32	1,9	181	10,8	48	2,9	787	47,0	426	25,4	202	12,1	< 0,001 6,22 (4,24- 9,12)	< 0,001 4,11 (2,96- 5,69)	< 0,001 7,31 (6,09- 8,77)	< 0,001 2,82 (2,33- 3,40)	> 0,05 1,13 (0,92- 1,40)
2016	1 380	40	2,9	179	13,0	38	2,8	650	47,1	299	21,7	174	12,6	< 0,001 4,99 (3,51- 7,09)	< 0,001 5,26 (3,68- 7,53)	< 0,001 5,97 (4,94- 7,22)	< 0,001 1,86 (1,52- 2,27)	> 0,05 1,03 (0,83- 1,29)
2017	1 650	36	2,2	215	13,0	40	2,4	740	44,9	409	24,8	210	12,7	< 0,001 6,72 (4,69- 9,63)	< 0,001 6,03 (4,27- 8,51)	< 0,001 5,43 (4,57- 6,45)	< 0,001 1,86 (1,83- 2,64)	> 0,05 1,03 (0,84- 1,26)
2018	1 460	53	3,6	278	19,0	37	2,5	682	46,7	195	13,4	215	14,7	< 0,001 6,24 (4,61- 8,46)	< 0,001 9,05 (6,36- 12,86)	< 0,001 3,73 (3,16- 4,40)	< 0,001 1,53 (1,25- 1,86)	> 0,05 1,36 (1,12- 1,66)
2019	1 254	35	2,8	227	18,1	34	2,7	635	50,6	159	12,7	164	13,1	< 0,001 7,69 (5,34- 11,09)	< 0,001 7,93 (5,48- 11,48)	< 0,001 4,64 (3,87- 5,56)	< 0,001 1,52 (1,22- 1,89)	< 0,001 1,47 (1,18- 1,83)
p_{χ^2} 2010-2019 гг.	< 0,001	> 0,05		< 0,001		> 0,05		> 0,05		< 0,001		> 0,05						
ОШ 95%-ный ДИ	1,36 (1,25- 1,49)	0,85 (0,54- 1,35)		1,67 (1,36- 2,06)		1,87 (1,10- 3,17)		0,84 (0,73- 0,97)		2,68 (2,19- 3,27)		0,75 (0,59- 0,95)						

Примечание: p_{χ^2} между 2010 и 2019 г.; ОШ – отношение шансов; 95%-ный ДИ – доверительный интервал; $p1$ – между костно-суставным туберкулезом (КСТ) и туберкулезом центральной нервной системы (ТБ ЦНС); $p2$ – между КСТ и мочеполовым туберкулезом (МПТ); $p3$ – между КСТ и плевритом туберкулезной этиологии (ТП); $p4$ – между КСТ и туберкулезом внутригрудных лимфоузлов (ТБ ВГЛУ); $p5$ – между КСТ и ТБ других органов

туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТБ ВГЛУ) (табл. 2). Так, в 2010 г. уровни ТП и ТБ ВГЛУ составляли 46,3% ($n = 757$) и 28,0% ($n = 458$), а в 2017 г. – 44,9% ($n = 740$) и 24,8% ($n = 210$) соответственно. С 2018 г. абсолютное число и соотношение по этой форме туберкулеза уменьшились и далее эта тенденция сохранялась. С 2017 г. увеличилось абсолютное число заболевших КСТ и возросла его доля среди ВЛТ и относительно ТБ ВГЛУ, возможно, в связи с улучшением диагностики КСТ в результате новых методов диагностики МБТ. КСТ в 2019 г. был вторым по частоте среди всех случаев ВЛТ – 18,1% ($n = 227$). За 10-летний период в КР число случаев ВЛТ уменьшилось на 381, то есть на 23,3% – с 1 635 случаев (2010 г.) до 1 254 (2019 г.) ($p < 0,001$, χ^2 , ОШ = 1,36, 95%-ный ДИ 1,25-1,49). Как видно из табл. 2, нет статистически значимого изменения числа случаев по туберкулезу центральной нервной системы в 2010 и 2019 г. – 39 и 35 [$p > 0,05$, χ^2 , ОШ = 0,85 (0,54-1,35)], по мочеполо-

вому туберкулезу – 24 и 34 [$p > 0,05$, χ^2 , ОШ = 0,54 (0,32-0,91)], туберкулезу других органов – 166 и 164 [$p > 0,05$, χ^2 , ОШ = 0,75 (0,59-0,95)].

Выводы

1. В КР за последние 10 лет (2010-2019 гг.) отмечается статистически незначимое снижение уровня заболеваемости ВЛТ ($p = 0,446$, χ^2 , с 30,7 в 2010 г. до 19,5 в 2019 г.). Показатель заболеваемости ВЛТ все эти годы был значимо ниже заболеваемости ЛТБ.
2. Число заболевших ВЛТ уменьшилось на 381 случай, т. е. на 23,3% (2010-2019 гг.). ТП все эти годы был наиболее часто диагностируемой формой среди ВЛТ (46,3% в 2010 г. и 50,6% в 2019 г.). В 2018 и 2019 г. отмечено увеличение доли КСТ на 19,0 и 18,1% соответственно против 11,7% в 2010 г., что возможно связано с улучшением диагностики МБТ.

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. Калмамбетова Г., Токтогонова А. А., Такиева К. Сравнительный анализ тестов лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза с Xpert MTB-Rif // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8 – С. 40-43.
2. Картавых А. А. Организация выявления и диагностики больных туберкулезом внелегочных локализаций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16. – М., 2009. – 27 с.
3. Лаушкина Ж. А., Краснов В. А., Чередниченко А. Г. Диагностическая значимость теста Gene Xpert MTB-RIF во фтизиатрической практике // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 10. – С. 37-39.
4. Мойдунова Н. К., Калмамбетова Г. И. Тест Xpert MTB-Rif в диагностике туберкулезных серозитов // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 44-46.
5. Муканбаев К. Мочеполовой туберкулез в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23; 14.01.16. – Бишкек, 2018. – 40 с.
6. Солонко И. И., Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Дюсмиева М. И. Внелегочной туберкулез: клинко-эпидемиологическая характеристика и диагностика // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 22-28.
7. Токтогонова А. А., Кожомкулов Д. К., Муканбаев К. М., Кожомкулов М. Д. Роль молекулярно-генетических диагностических методов при диагностике костно-суставного туберкулеза с лекарственной устойчивостью // Здравоохранение Кыргызстана. Научно-практический журнал. – 2019. – № 1. – С. 21-25.
8. Холтобин Д. П., Кульчавеня Е. В. Маски урогенитального туберкулеза как причина диагностических ошибок // Урология. – 2017. – № 5. – С. 100-105.
9. Figueiredo A. A. Editorial Comment to Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan // Int. J. Urol. – 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1177.
10. Sandgren A., Hollo V., van der Werf M. J. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 // Eurosurveillance. – 2013. – Vol. 18, iss. 12 (21) – URL: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20431-en>.
11. Santra A., Mandi F., Bandyopadhyay A. Renal tuberculosis presenting as a mass lesion in a two-year-old girl: Report of a rare case A. Santra, F. Mandi, A. 112 Bandyopadhyay // Sultan Qaboos Univ. Med. J. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. e105-8.
12. Silva G. B. Junior, Brito L. D., Rabelo S. T., Saboia Z. M. Chronic kidney disease related to renal tuberculosis: a case report // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2016. – Vol. 49, № 3. – P. 386-388.
13. Solovic I. et al. Challenges in diagnostic extrapulmonary tuberculosis in the European Union 2011 // Eurosurveillance. – 2013. – Vol. 18, iss. 12. (21). – URL: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20432-en>.
14. Toccaceli S. et al. Renal tuberculosis: a case report // G. Chir. – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 76-78.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР,
г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 90-а.

Токтогонова Атыркуль Акматбековна
доктор медицинских наук,
заместитель директора по науке.
Тел./факс: 8 (0312) 57-09-28.
E-mail: atyrkul7@gmail.com

Муканбаев Касымбек Муканбаевич
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: kasymbekm@list.ru

REFERENCES

1. Kalmambetova G., Toktogonova A.A., Takiyeva K. The comparative analysis of tuberculosis drug sensitivity tests of tuberculous mycobacteria with Xpert MTB-Rif. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana*, 2017, no. 8, pp. 40-43. (In Russ.)
2. Kartavykh A.A. *Organizatsiya vyyavleniya i diagnostiki bolnykh tuberkulezom vnelegochnykh lokalizatsiy. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Organization of detection and diagnosis of patients with extrapulmonary tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. 14.01.16, Moscow, 2009, 27 p.
3. Laushkina Zh.A., Krasnov V.A., Cherednichenko A.G. Diagnostic value of GeneXpertMTB-RIF in tuberculosis control practice. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 10, pp. 37-39. (In Russ.)
4. Moydunova N.K., Kalmambetova G.I. Xpert MTB-Rif test in the diagnosis of tuberculous serositis. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana*, 2017, no. 8, pp. 44-46. (In Russ.)
5. Mukanbaev K. *Mochepolovoy tuberkulez v Kyrgyzskoy Respublike (epidemiologiya, klinika, diagnostika i lechenie). Avtoref. diss. doct. med. nauk.* [Genitourinary tuberculosis in the Kyrgyz Republic (epidemiology, manifestations, diagnostics and treatment. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.01.23, 14.01.16, Bishkek, 2018, 40 p.
6. Solonko I.I., Gurevich G.L., Skryagina E.M., Dyusmikeeva M.I. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiological characteristics and diagnostics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 22-28. (In Russ.)
7. Toktogonova A.A., Kozhomkulov D.K., Mukanbaev K.M., Kozhomkulov M.D. The role of molecular genetic diagnostic methods in the diagnosis of drug-resistant bone and joint tuberculosis. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana. Nauchno-Prakticheskiy Zhurnal*, 2019, no. 1, pp. 21-25. (In Russ.)
8. Kholtohin D.P., Kulchavenya E.V. Masks of urogenital tuberculosis as a cause of diagnostic errors. *Urologiya*, 2017, no. 5, pp. 100-105. (In Russ.)
9. Figueiredo A.A. Editorial Comment to Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan. *Int. J. Urol.*, 2014, vol. 21, no. 11, pp. 1177.
10. Sandgren A., Hollo V., van der Werf M.J. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Eurosurveillance*, 2013, vol. 18, iss. 12 (21). Available: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20431-en>.
11. Santra A., Mandi F., Bandyopadhyay A. Renal Tuberculosis Presenting as a Mass Lesion in a Two-year-old Girl: Report of a rare case A. Santra, F. Mandi, A. 112 Bandyopadhyay. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. e105-8.
12. Silva G. B. Junior, Brito L. D., Rabelo S. T., Saboia Z. M. Chronic kidney disease related to renal tuberculosis: a case report. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2016, vol. 49, no. 3, pp. 386-388.
13. Solovic I. et al. Challenges in diagnostic extrapulmonary tuberculosis in the European Union 2011. *Eurosurveillance*, 2013, vol. 18, iss. 12. (21). Available: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.12.20432-en>.
14. Toccaceli S. et al. Renal tuberculosis: a case report. *G. Chir.*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 76-78.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Phthisiology Center,
90a, Akhunbaeva St., Bishkek.

Atyrkul A. Toktogonova
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone/Fax: 8 (0312) 57-09-28.
Email: atyrkul7@gmail.com

Kasymbek M. Mukanbaev
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: kasymbekm@list.ru

Кожомкулов Медер Джумабаевич

научный сотрудник.

E-mail: meder1@yandex.ru

Кожомкулов Джумабай

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

E-mail: kozhomkulov37@mail.ru

Meder D. Kozhomkulov

Researcher.

Email: meder1@yandex.ru

Dzhumbay Kozhomkulov

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher.

Email: kozhomkulov37@mail.ru

Поступила 17.02.2021

Submitted as of 17.02.2021



Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией

В. С. БОРОВИЦКИЙ^{1,2}, М. В. СЕНИЦЫН³

¹Филиал «Туберкулезная больница» ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 43 Федеральной службы исполнения наказаний», г. Кирово-Чепецк, РФ

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», г. Киров, РФ

³ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить клинические факторы с наибольшей чувствительностью и специфичностью, связанные с неблагоприятным исходом у больного с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Материалы: 363 больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Первая группа – 59 (16,3%) пациентов с неблагоприятным исходом, вторая группа – 304 (83,7%) пациента с благоприятным исходом. **Методы:** анализ парных таблиц сопряженности по критерию Пирсона, количественных признаков по критерию Манна – Уитни, простая и множественная логистическая регрессия.

Результаты. Определены факторы неблагоприятного исхода у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией с наибольшей чувствительностью и специфичностью: уровень гемоглобина (чувствительность – 78,0%, специфичность – 73,7%), кандидоз желудочно-кишечного тракта (72,9 и 84,5%), жидкий стул (40,7 и 97,4%), отсутствие лимфаденопатии (89,8 и 57,2%), головная боль (49,2 и 88,5%). Сочетание данных клинических проявлений дает чувствительность 78,0% при специфичности 94,4%.

Предложена формула для расчета вероятности неблагоприятного исхода у больного с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, неблагоприятный исход, факторы риска

Для цитирования: Боровицкий В. С., Сеницын М. В. Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 28-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-28-34>

Clinical Factors Associated with Unfavorable Outcomes in HIV-Positive Tuberculosis Patients

V. S. BOROVITSKIY^{1,2}, M. V. SINITSYN³

¹Medical Unit of Penal Colony no. 43 by Federal Prosecution Service, Kirovo-Chepetsk, Russia

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia

³Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control of Moscow Health Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify clinical factors with the highest sensitivity and specificity associated with an unfavorable outcome in the patient with tuberculosis and HIV infection.

Subjects. 363 patients with TB/HIV co-infection. Group 1 – 59 (16.3%) patients with the unfavorable outcome, Group 2 – 304 (83.7%) patients with a favorable outcome. **Methods:** analysis of paired contingency tables by Pearson criterion, quantitative signs by Mann – Whitney test, simple and multiple logistic regression.

Results. The following factors promoting unfavorable outcomes in the patient with TB/HIV co-infection with the highest sensitivity and specificity were identified: hemoglobin level (sensitivity – 78.0%; specificity – 73.7%), gastrointestinal candidiasis (72.9% and 84.5%), loose stool (40.7% and 97.4%), no lymphadenopathy (89.8% and 57.2%), and headache (49.2% and 88.5%). The combination of these clinical manifestations provides sensitivity of 78.0% and specificity of 94.4%.

A formula is proposed for calculating the probability of an unfavorable outcome in the patient TB/HIV co-infection.

Key words: tuberculosis, HIV infection, unfavorable outcome, risk factors

For citations: Borovitskiy V.S., Sinitsyn M.V. Clinical factors associated with unfavorable outcomes in HIV-positive tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 28-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-28-34>

Для корреспонденции:

Боровицкий Владислав Семенович
E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Correspondence:

Vladislav S. Borovitskiy
Email: qwertyuiop54@yandex.ru

При выявлении туберкулеза (ТБ) на поздних стадиях ВИЧ-инфекции велика опасность неблагоприятного исхода в связи с атипичным течением, «масками» других инфекционных заболеваний, появлением осложнений (дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок, гипертермия и др.) и/или присоединением вторичных инфекций [1]. В настоящее время среди врачей не существует однозначного мнения, какие факторы

связаны с высоким риском ранней летальности от ТБ, в том числе у ВИЧ-позитивных пациентов. Так, есть сведения, что неблагоприятный исход при лечении ТБ связан со следующими факторами: возраст более 59 лет, рецидив ТБ, сочетание с ВИЧ-инфекцией [13], хронически текущий ТБ, внелегочный ТБ, похудение, сочетание с ВИЧ-инфекцией [4], возраст более 60 лет, высокая плата за лечение в стационаре, сочетание с ВИЧ-инфекцией, рецидив

ТБ или отрыв от предыдущего лечения [14], широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) [7], обнаружение липоарабиноманнана в моче [10], возраст более 60 лет, сочетание с ВИЧ-инфекцией, широкая лекарственная устойчивость МБТ, предыдущие отказы от лечения ТБ, употребление наркотиков, лекарственная устойчивость МБТ к этамбутолу или стрептомицину [9]. Как видно из перечисленных неблагоприятных факторов, ВИЧ-инфекция относится к ним.

Есть и исследования, выполненные у пациентов с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции, риска неблагоприятного исхода у них: возраст более 54 лет, наркомания и число CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл [5], наличие сопутствующей патологии, старческий возраст, поздняя госпитализация [8], только низкая масса тела [12], использование антиретровирусной терапии с высоким риском побочных эффектов и применение рифампицин-несовместимых противовирусных препаратов [6], увеличение в сыворотке крови следующих биомаркеров – С-реактивного белка, γ -интерферона, фактора МСР-3, интерлейкина-15 и интерлейкина-17 [16], а у находящегося в местах лишения свободы больного ТБ с ВИЧ-инфекцией – отсутствие образования, место рождения, повторное преступление, рецидив ТБ [15].

Как можно заметить, четкого понимания, какие факторы высоковероятно связаны с неблагоприятным исходом у больного ТБ с ВИЧ-инфекцией, в настоящее время не существует.

Цель исследования: выявить клинические факторы с наибольшей чувствительностью и специфичностью, связанные с неблагоприятным исходом у больного с ТБ и ВИЧ-инфекцией.

Методы статистического анализа. Для статистического анализа клинического материала подготовлена база данных в табличном процессоре Excel Microsoft® 2002 (10.2701.2625). Анализ данных проводился в программах: Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017), Statistica 6 (StatSoft, Inc. 2001. STATISTICA, www.statsoft.com). Предположение о нормальности распределения количественных данных после проверки (критерий Д'Агостино – Пирсона) отклонено, поэтому данные представлены в виде медианы (Me), верхнего (75-й перцентиль) и нижнего (25-й перцентиль) квартилей (Me; 25-75%). Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием парных таблиц сопряженности по критерию Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность для числа степеней свободы $df = 1$. Критерий Манна – Уитни (двусторонняя вероятность) использовался для определения статистически значимого различия положения медианы двух независимых выборок. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Используются понятия: шанс – вероятность

наличия клинического признака по сравнению с вероятностью его отсутствия; отношение шансов (ОШ) – результат деления одного значения шансов на другое [2, 3].

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Из полученных уравнений логистической регрессии проводился отбор уравнений, имеющих наибольшее значение уровня значимости для площади под кривой ROC (Receiver Operator Characteristic) AUC (AUC – Area Under Curve). Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной выполнялось путем сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для зависимых признаков с двумя градациями на основе уравнений логистической регрессии проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых. Для построения диагностического правила, позволяющего оценить риск события у пациентов, использовался метод статистического моделирования – простая логистическая регрессия (для выявления признаков, имеющих наибольший вес) и множественная логистическая регрессия (для последующего построения предсказательной модели). Было обусловлено, что зависимым параметром могут быть только два значения (0 – нет, 1 – да), все остальные (независимые) параметры, задействованные в анализе, могут принимать любые значения. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. В данной работе: 1 – это клинический признак, выявленный при неблагоприятном исходе, 0 – не выявлен. Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой. Сравнение диагностических признаков между собой проводилось на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Для оценки качества модели по площади под ROC-кривой использовали экспертную шкалу из [11]. Критерием порога отсека было требование максимальной чувствительности и специфичности модели.

Наши результаты использованы для построения модели предсказания неблагоприятного исхода ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией.

Вероятность риска события оценивается по формуле: $p = e^z / (1 + e^z)$, где $z = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k$, x_i – i -я независимая переменная ($i = 1, 2, \dots, k$), a – оценка константы, $b_1, b_2, \dots, b_k$ – оценки коэффициентов логистической регрессии.

Если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события.

Для выявления признаков, имеющих наибольшее влияние для построения модели предсказания вероятности события, по массиву данных предварительно проводился разведочный анализ. При построении модели логистической регрессии использовался метод пошагового исключения признаков.

Материалы и методы

Исследование проводилось в филиале «Туберкулезная больница» ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 43 ФСИН». Объект изучения – 363 больных с ТБ и ВИЧ-инфекцией, поступавших для лечения в стационар с 1999 по 2017 г. Пациенты разделены на 2 группы:

- группа НИ – 59 (16,3%) пациентов с неблагоприятным исходом ТБ (умершие и освобожденные из мест лишения свободы досрочно по состоянию здоровья по решению суда в связи с неблагоприятным прогнозом для жизни),
- группа БИ – 304 (83,7%) пациента с благоприятным исходом ТБ.

Диагноз ТБ был подтвержден микробиологическим (посев мокроты/иных биологических материалов на твердые или жидкие питательные среды и/или методом ДНК-диагностики), рентгенологическим методом.

Таким образом, исследованные группы статистически значимо различались по всем показателям, кроме возраста, длительности курения, злоупотребления алкоголем и наркотиками, по структуре лекарственной устойчивости МБТ, числу судимостей и длительности заключения, числу лейкоцитов, эозинофилов и моноцитов в формуле крови пациентов (табл. 1).

Результаты исследования

При вычислении показателей, связанных с неблагоприятным исходом ТБ с ВИЧ-инфекцией, по данным бинарной логистической регрессии был выявлен массив признаков с высокой статистической значимостью (рис. 1). Было необходимо его редуцировать и выявить признаки с максималь-

Таблица 1. Сравнение групп НИ и БИ по разным факторам

Table 1. Comparison of the unfavorable outcome group and the favorable outcome group by various factors

Факторы	Группа НИ Ме; 25-75% или % (абс.)	Группа БИ Ме; 25-75% или % (абс.)	U Манна – Уитни; p	χ^2 ; p
Длительность ВИЧ-инфекции (лет)	6 (3-9)	4,5 (2-8)	7 381,5; 0,0305	-
Возраст (лет)	31 (27-37)	32 (28-37)	8 368,0; 0,4154	-
ИМТ	19,88 (18,29-21-78)	22,18 (20,57-23,89)	5 048,0; < 0,0001	-
Курильщик (да)	98,3% (58)	98,7% (300)	-	0,0521; 0,8194
Длительность курения (лет)	17 (11-21)	20 (16-22)	7 400,0; 0,0702	-
Злоупотреблял алкоголем (да)	11,9% (7)	14,5% (44)	-	0,278; 0,5981
Ранее употреблял наркотики (да)	93,2% (55)	91,4% (278)	-	0,204; 0,6513
Число судимостей	3 (2-4)	3 (2-4)	8 076,0; 0,2179	-
Срок пребывания в местах лишения свободы (лет)	6 (2-8)	6 (2,5-10,0)	8 340,5; 0,3944	-
МБТ(+)	84,7% (50)	62,2% (189)	-	11,165; 0,0008
ЛЧ МБТ(+)	34% (17)	34,9% (66)	-	0,0147; 0,9034
ЛУ МБТ(+)	66% (33)	65,1% (123)	-	0,0147; 0,9034
МР МБТ(+)	2% (1)	6,9% (13)	-	1,699; 0,1924
ПР МБТ(+)	10% (5)	14,8% (28)	-	0,767; 0,3812
МЛУ МБТ (в том числе ШЛУ) (+)	54% (27)	43,4% (82)	-	1,788; 0,1812
Уровень CD3-лимфоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)	0,66 (0,405-1,268)	1,52 (0,995-2,13)	2 860,5; < 0,0001	-
Уровень CD4-лимфоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)	0,060 (0,030-0,156)	0,350 (0,178-0,518)	2 449,0; < 0,0001	-
Уровень CD4-лимфоцитов (%)	10 (4-19)	20 (12-27)	3 339,0; < 0,0001	-
Уровень CD8-лимфоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)	0,55 (0,335-0,825)	1,114 (0,704-1,577)	2 713,0; < 0,0001	-
Соотношение CD4/CD8-лимфоцитов	0,17 (0,078-0,453)	0,32 (0,18-0,49)	3 827,5; 0,0098	-
ЛТИ (да)	8,1 (4,7-12,3)	3,9 (3,0-5,6)	2 057,0; < 0,0001	-
Уровень РНК ВИЧ (копий в мкл)	324 324 (41 713-1 101 426)	43 865 (2 824-230 505)	1 288,5; 0,0006	-
Гемоглобин (г/л)	113 (96-130)	142 (130-150)	3473,5; < 0,0001	-
Эритроциты ($\cdot 10^{12}/\text{л}$)	3,86 (3,42-4,28)	4,50 (4,22-4,77)	3 698,5; < 0,0001	-
Лейкоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)	5,6 (4,0-8,5)	5,3 (4,4-6,7)	8 059,0; 0,2174	-
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	11 (7-20)	5 (2-9)	4 110,0; < 0,0001	-
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	51 (44-61)	46 (38-55)	7 091,0; 0,0109	-
Лимфоциты (%)	21 (14-32)	35 (27-42)	4 636,5; < 0,0001	-

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Факторы	Группа НИ Ме; 25-75% или % (абс.)	Группа БИ Ме; 25-75% или % (абс.)	U Манна – Уитни; p	χ^2 ; p
Эозинофилы (%)	2 (1-5)	3 (2-5)	4 002,5; 0,2170	-
Моноциты (%)	6 (4-9)	7 (5-10)	7 602,0; 0,1022	-
СОЭ (мм/ч)	50 (30-62)	19 (10-34)	3 943,5; < 0,0001	-

Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза, ЛЧ – лекарственно-чувствительные, ЛУ – лекарственно-устойчивые, МР – монорезистентность, ПР – полирезистентность, МЛУ – множественная ЛУ, ШЛУ – широкая ЛУ; жирный шрифт – статистически значимые различия между группами

ным уровнем чувствительности, специфичности и ОШ.

На рис. 1 представлены 42 признака, связанные в разной степени с неблагоприятным исходом, по данным бинарной логистической регрессии. Из 42 исследованных признаков у пациентов выявлены 5 предикторов с наибольшим весом (то есть проведено уменьшение числа признаков с 42 до 5).

Эти результаты использованы для построения модели предсказания вероятности наступления неблагоприятного исхода. При построении модели множественной логистической регрессии применяли способ с пошаговым исключением признаков:

с помощью Medcalc® исключали все признаки, кроме пяти: уровень гемоглобина, кандидоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), жидкий стул, лимфаденопатия (отсутствие) и головная боль. Результат представлен в табл. 2.

Часть дисперсии, объяснимая с помощью логистической регрессии, в данном примере составляет 54,43%, χ^2 для предикторов = 140,150, при 5 степенях свободы ($p < 0,0001$), табл. 2. Табл. 3 суммирует информацию о каждой переменной в модели.

В нашем случае получились: сверхзначимый коэффициент $a = 1,59001$ и значимые коэффициенты $b_1 = -0,031490$, $b_2 = 1,72275$, $b_3 = 1,46736$, $b_4 = -1,33393$, $b_5 = 0,93044$. При помощи этих двух

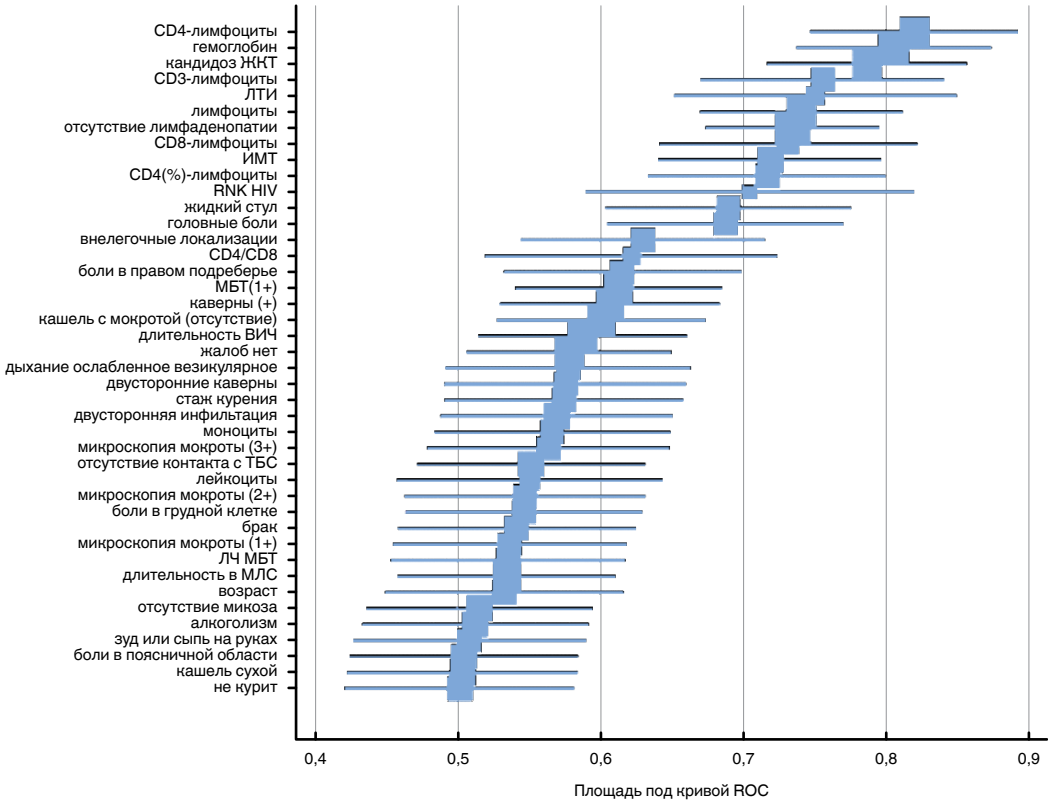


Рис. 1. Соотношение площади под кривой и стандартной ошибки признаков, связанных с неблагоприятным исходом туберкулеза с ВИЧ-инфекцией по данным бинарной логистической регрессии
Fig. 1. The ratio of the area under the curve and the standard error of signs associated with an unfavorable outcome of tuberculosis with concurrent HIV infection according to the data of binary logistic regression

значений коэффициентов мы можем для каждого значения Т-типизации рассчитать вероятность *p*.
Как представлено на рис. 2, чувствительность неблагоприятного исхода для уровня гемоглобина – 78,0%, специфичность – 73,7%, кандидоза ЖКТ – 72,9 и 84,5%, жидкого стула – 40,7 и 97,4%, лимфаденопатии (отсутствие) – 89,8 и 57,2%, головной боли – 49,2 и 88,5% соответственно. Совместное сочетание данных клинических проявлений (β) дает чувствительность 78,0% при специфичности 94,4%.

Согласно данной модели, обнаружение у больного ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар кандидоза ЖКТ при фиксации других переменных ОШ наступления неблагоприятного

Таблица 2. Общая подгонка модели для признаков: уровень гемоглобина, кандидоз ЖКТ, жидкий стул, отсутствие лимфаденопатии и головная боль
Table 2. General model fitting for signs: hemoglobin levels, gastrointestinal candidiasis, loose stool, no lymphadenopathy, and headache

Логарифмическое правдоподобие – 2 нулевой модели	322,234
Логарифмическое правдоподобие – 2 полной модели	182,084
Хи-квадрат	140,150
df (число степеней свободы)	5
Уровень значимости	$p < 0,0001$
Конк и Шелл R ²	0,3203
Нэйджелкерк R ²	0,5443

Таблица 3. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки
Table 3. Co-efficients and mean-square errors

Переменная	Коэффициент	Se	Вальд	p	ОШ (95% ДИ)
Уровень гемоглобина	-0,031490	0,0095186	10,9443	0,0009	0,97 (0,95-0,99)
Кандидоз ЖКТ	1,72275	0,39720	18,8121	< 0,0001	5,60 (2,57-12,20)
Жидкий стул	1,46736	0,56946	6,6396	0,0100	4,34 (1,42-13,24)
Отсутствие лимфаденопатии	-1,33393	0,49848	7,1610	0,0075	0,26 (0,10-0,70)
Головная боль	0,93044	0,43631	4,5476	0,0330	2,54 (1,08-5,96)
Постоянная	1,59001	1,24922	1,6200	0,2031	-

ятного исхода увеличивается в 5,6 раза, при обнаружении только жидкого стула – увеличивается в 4,3 раза, головной боли – в 2,5 раза и т. д. (табл. 2).

При сочетании данных предикторов предсказательная вероятность ОШ наступления неблагоприятного исхода у больного ТБ с ВИЧ-инфекцией увеличивается до 716. Правильно классифицировано 91,18%, при площади под кривой ROC (AUC) – 0,905 (Se 0,0236, 95%-ный ДИ от 0,870 до 0,933) (рис. 2). В нашей модели AUC = 0,905, что свидетельствует об отличном качестве модели.

Таким образом, постоянная *z* является результатом вычислений для конкретного пациента по уравнению логистической регрессии. В нашем случае:

$$Z = 1,59001 + (-0,031490) \times (\Gamma) + 1,72275 \times (K) + 1,46736 \times (Ж) + (-1,33393) \times (Л) + 0,93044 \times (\Gamma 1),$$

где Γ – уровень гемоглобина (г/л), *K* – кандидоз ЖКТ (1 – есть, 0 – нет), *Ж* – жидкий стул (1 – есть, 0 – нет), *Л* – лимфаденопатия (0 – есть, 1 – нет), $\Gamma 1$ – головная боль (1 – есть, 0 – нет), *z* – сумма численных значений каждого из признаков, *e* – основание натурального логарифма = 2,71828947.

$$\text{Вероятность} = \frac{e^z \times 100}{1 + e^z}.$$

Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера – Лемешева дает уровень значимости $p = 0,5032$ при $\chi^2 = 7,3135$, что свидетельствует о высокой степени согласованности модели, то есть мы имеем вполне адекватную модель.

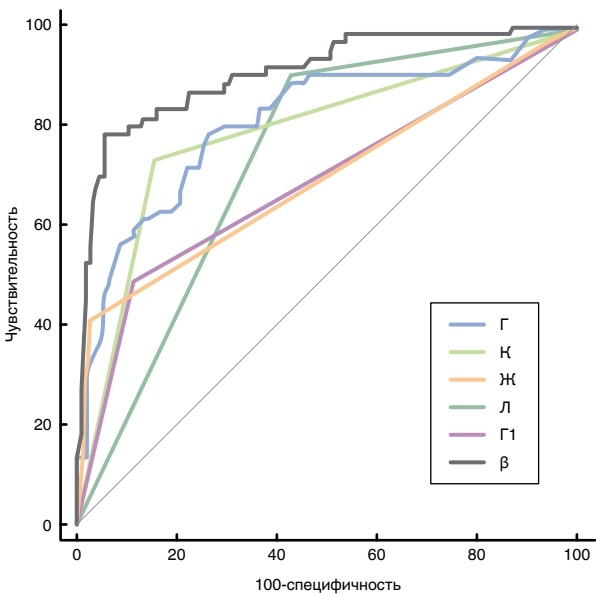


Рис. 2. ROC-кривые для признаков: уровень гемоглобина (Γ), кандидоз ЖКТ (*K*), жидкий стул (*Ж*), отсутствие лимфаденопатии (*Л*), головная боль ($\Gamma 1$) и β – сочетание признаков
Fig. 2. ROC-curves for the signs: hemoglobin level (Γ), gastrointestinal candidiasis (*K*), liquid stools (*Ж*), no lymphadenopathy (*Л*), headache ($\Gamma 1$), and β – combination of signs

Стоит отметить, что по таблице сопряженности критерия Хосмера – Лемешева неблагоприятного исхода у больного ТБ с ВИЧ-инфекцией для при-

знаков уровень гемоглобина, кандидоз ЖКТ, жидкий стул, отсутствие лимфаденопатии и головная боль уровни классификации модели имеют достаточно высокие показатели, то есть более 90% случаев удалось классифицировать верно (результат промежуточных вычислений не приводим).

Из анализа стандартизованных коэффициентов, для вероятного летального исхода наиболее сильным предиктором является наличие кандидоза ЖКТ (по лабораторным данным), то есть признак, о котором врач узнает после бактериологического исследования (косвенно можно судить о его наличии при обнаружении кандидоза ротоглотки у пациента при первичном осмотре). Далее жидкий стул, головная боль и увеличение лимфатических узлов, которые выявляются при рутинном врачебном опросе и осмотре.

Наиболее интересным и имеющим практическую значимость является уравнение логистической регрессии для вероятности неблагоприятного исхода у больного по факторам риска.

В качестве примера рассмотрим данные пациента, имеющего жалобы на жидкий стул, головные боли, отсутствие увеличения периферических лимфатических узлов, у которого обнаружен кандидоз ротоглотки и уровень гемоглобина 98 г/л при лабораторном исследовании. Вносим данные в формулу и получаем:

$$z = 1,59001 + (-0,031490) \times (98) + 1,72275 \times (1) + 1,46736 \times (1) + (-1,33393) \times (0) + 0,93044 \times (1),$$

где $z = 2,62454$. Отсюда вероятность неблагоприятного исхода у данного пациента составляет:

$$\text{Вероятность} = \frac{(2,71828183^{2,62454})}{1 + 2,71828183^{2,62454}} = 93,2\%,$$

То есть на основании беседы с больным и несложного лабораторного исследования мы можем

сделать заключение о высокой вероятности неблагоприятного исхода у этого пациента.

Заключение

В данном исследовании мы выявили клинические признаки с наибольшей чувствительностью и специфичностью, высоковероятные и связанные с неблагоприятным исходом ТБ с ВИЧ-инфекцией: уровень гемоглобина – чувствительность 78,0%, специфичность 73,7%, кандидоз ЖКТ – 72,9 и 84,5%, жидкий стул – 40,7 и 97,4%, лимфаденопатия (отсутствие) – 89,8 и 57,2%, головная боль – 49,2 и 88,5% соответственно. Сочетание данных клинических проявлений дает чувствительность 78,0% при специфичности 94,4%. Создали формулу для расчета вероятности неблагоприятного исхода у больного с ТБ и ВИЧ-инфекцией:

$$\text{Вероятность} = \frac{e^z \times 100}{1 + e^z},$$

$$z = 1,59001 + (-0,031490) \times (\Gamma) + 1,72275 \times (K) + 1,46736 \times (Ж) + (-1,33393) \times (Л) + 0,93044 \times (\Gamma_1),$$

где Γ – уровень гемоглобина (г/л), K – кандидоз ЖКТ (1 – есть, 0 – нет), $Ж$ – жидкий стул (1 – есть, 0 – нет), $Л$ – лимфаденопатия (0 – есть, 1 – нет), Γ_1 – головная боль (1 – есть, 0 – нет), z – сумма численных значений каждого из признаков, e – основание натурального логарифма = 2,71828947.

Эта формула позволит без использования дополнительных сложных исследований после рутинного опроса и осмотра пациента с ТБ и ВИЧ-инфекцией и исследования общего анализа крови (уточнения уровня гемоглобина) вычислить заблаговременно вероятность неблагоприятного исхода у него.

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. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
2. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.: ил.
3. Петри А., Сэйбин К. Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.: ил.
4. Abdullahi O. A., Ngari M. M., Sanga D., Katana G., Willetts A. Mortality during treatment for tuberculosis; a review of surveillance data in a rural county in Kenya // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. 0219191.
5. Chan C. K., Wong K. H., Lee M. P., Chan K. C., Leung C. C., Leung E. C., Chan W. K., Mak I. K. Risk factors associated with 1-year mortality among patients with HIV-associated tuberculosis in areas with intermediate tuberculosis burden and low HIV prevalence // *Hong Kong Med. J.* – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 473-483.

REFERENCES

1. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregodova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyivlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo* [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
2. Lang T.A., Secic M. *Kak opisyyvat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. (Russ. Ed.: T.A. Lang, M. Secic. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers), V.P. Leonov, eds., Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, 480 p.
3. Petrie A., Sabin S. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika*. (Russ. Ed.: Petrie A., Sabin S. Medical statistics at a glance). V.P. Leonov, eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, 168 p.
4. Abdullahi O.A., Ngari M.M., Sanga D., Katana G., Willetts A. Mortality during treatment for tuberculosis; a review of surveillance data in a rural county in Kenya. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 7, pp. 0219191.
5. Chan C.K., Wong K.H., Lee M.P., Chan K.C., Leung C.C., Leung E.C., Chan W.K., Mak I.K. Risk factors associated with 1-year mortality among patients with HIV-associated tuberculosis in areas with intermediate tuberculosis burden and low HIV prevalence. *Hong Kong Med. J.*, 2018, vol. 24, no. 5, pp. 473-483.

6. Demitto F.O., Schmaltz C. A. S., Sant'Anna F.M., Arriaga M. B., Andrade B. B., Rolla V. C. Predictors of early mortality and effectiveness of antiretroviral therapy in TB-HIV patients from Brazil // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. 0217014.
7. Frank M., Adamashvili N., Lomtadze N., Kokhraidze E., Avaliani Z., Kempker R. R., Blumberg H. M. Long-term follow-up reveals high posttreatment mortality rate among patients with extensively drug-resistant tuberculosis in the country of Georgia // *Open Forum Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. ofz152.
8. Gamboa-Acuna B., Guillen-Zambrano R., Lizzetti-Mendoza G., Soto A., Lucchetti-Rodriguez A. Factors associated to survival in patients with HIV-TB in the Department of Infectious Diseases of the Arzobispo Loayza National Hospital, Peru, since 2004 to 2012 // *Rev. Chilena Infectol.* – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 41-48.
9. Gayoso R., Dalcolmo M., Braga J. U., Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012 // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 305-310.
10. Gupta-Wright A., Corbett E. L., Wilson D., van Oosterhout J. J., Dheda K., Huerga H., Peter J., Bonnet M., Alufandika-Moyo M., Grint D., Lawn S. D., Fielding K. Risk score for predicting mortality including urine lipoarabinomannan detection in hospital inpatients with HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: Derivation and external validation cohort study // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. 1002776.
11. Hosmer N. T., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley, 2000. 397 p.
12. Naidoo K., Yende-Zuma N., Augustine S. A retrospective cohort study of body mass index and survival in HIV infected patients with and without TB co-infection // *Infect. Dis. Poverty*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 35.
13. Nanzaluka F. H., Chibuye S., Kasapo C. C., Langa N., Nyimbili S., Moonga G., Kapata N., Kumar R., Chongwe G. Factors associated with unfavourable tuberculosis treatment outcomes in Lusaka, Zambia, 2015: a secondary analysis of routine surveillance data // *Pan. Afr. Med. J.* – 2019. – Vol. 32. – P. 159.
14. Rocha M. S., Oliveira G. P., Saraceni V., Aguiar F. P., Coeli C. M., Pinheiro R. S. Effect of inpatient and outpatient care on treatment outcome in tuberculosis: a cohort study // *Rev. Panam. Salud. Publica.* – 2018. – Vol. 42. – P. 112.
15. Rossetto M., Brand É. M., Teixeira L. B. Factors associated with hospitalization and death among TB/HIV co-infected persons in Porto Alegre, Brazil // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 0209174.
16. Sattler F. R., Chelliah D., Wu X., Sanchez A., Kendall M. A., Hogg E., Lagat D., Lalloo U., Veloso V., Havlir D. V., Landay A. Biomarkers associated with death after initiating treatment for tuberculosis and HIV in patients with very low CD4 cells // *Pathog Immun.* – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 46-62.
6. Demitto F.O., Schmaltz C.A.S., Sant'Anna F.M., Arriaga M.B., Andrade B.B., Rolla V.C. Predictors of early mortality and effectiveness of antiretroviral therapy in TB-HIV patients from Brazil. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 6, pp. 0217014.
7. Frank M., Adamashvili N., Lomtadze N., Kokhraidze E., Avaliani Z., Kempker R. R., Blumberg H.M. Long-term follow-up reveals high posttreatment mortality rate among patients with extensively drug-resistant tuberculosis in the country of Georgia. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, no. 4, pp. ofz152.
8. Gamboa-Acuna B., Guillen-Zambrano R., Lizzetti-Mendoza G., Soto A., Lucchetti-Rodriguez A. Factors associated to survival in patients with HIV-TB in the Department of Infectious Diseases of the Arzobispo Loayza National Hospital, Peru, since 2004 to 2012. *Rev. Chilena Infectol.*, 2018, vol. 35, no. 1, pp. 41-48.
9. Gayoso R., Dalcolmo M., Braga J.U., Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2018, vol. 22, no. 4, pp. 305-310.
10. Gupta-Wright A., Corbett E.L., Wilson D., van Oosterhout J.J., Dheda K., Huerga H., Peter J., Bonnet M., Alufandika-Moyo M., Grint D., Lawn S.D., Fielding K. Risk score for predicting mortality including urine lipoarabinomannan detection in hospital inpatients with HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: Derivation and external validation cohort study. *PLoS Med.*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 1002776.
11. Hosmer N.T., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York, Wiley, 2000, 397 p.
12. Naidoo K., Yende-Zuma N., Augustine S. A retrospective cohort study of body mass index and survival in HIV infected patients with and without TB co-infection. *Infect. Dis. Poverty*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 35.
13. Nanzaluka F.H., Chibuye S., Kasapo C.C., Langa N., Nyimbili S., Moonga G., Kapata N., Kumar R., Chongwe G. Factors associated with unfavourable tuberculosis treatment outcomes in Lusaka, Zambia, 2015: a secondary analysis of routine surveillance data. *Pan. Afr. Med. J.*, 2019, vol. 32, pp. 159.
14. Rocha M.S., Oliveira G.P., Saraceni V., Aguiar E.P., Coeli C.M., Pinheiro R.S. Effect of inpatient and outpatient care on treatment outcome in tuberculosis: a cohort study. *Rev. Panam. Salud. Publica*, 2018, vol. 42, pp. 112.
15. Rossetto M., Brand É.M., Teixeira L.B. Factors associated with hospitalization and death among TB/HIV co-infected persons in Porto Alegre, Brazil. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 0209174.
16. Sattler F.R., Chelliah D., Wu X., Sanchez A., Kendall M.A., Hogg E., Lagat D., Lalloo U., Veloso V., Havlir D.V., Landay A. Biomarkers associated with death after initiating treatment for tuberculosis and HIV in patients with very low CD4 cells. *Pathog Immun.*, 2018, vol. 3, no. 1, pp. 46-62.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Боровицкий Владислав Семенович

Филиал «Туберкулезная больница»
 ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 43 Федеральной
 службы исполнения наказаний»,
 кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
 613040, Кировская область, г. Кирово-Чепецк,
 проезд Западный.
 Тел.: 8 (3361) 4-60-39, доп. 2-29.
 E-mail: qwertyuio54@yandex.ru

Синицын Михаил Валерьевич

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
 борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
 доктор медицинских наук, заместитель директора
 по научной и организационно-методической работе.
 107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10.
 Тел.: 8 (495) 268-00-05.
 E-mail: msinitsyn@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Vladislav S. Borovitsky

Medical Unit of Penal Colony no. 43
 by Federal Prosecution Service,
 Candidate of Medical Sciences,
 Phthisiologist.
 Zapadny Dr., Kirovo-Chepetsk,
 Kirovskaya Region, 613040.
 Phone: +7 (3361) 4-60-39, ext. 2-29.
 Email: qwertyuio54@yandex.ru

Mikhail V. Sinitsyn

Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis
 Control of Moscow Health Department.
 Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research,
 Reporting and Statistics.
 10, Stromynka St., Moscow, 107014.
 Phone: +7 (495) 268-00-05.
 Email: msinitsyn@mail.ru

Поступила 12.01.2021

Submitted as of 12.01.2021



Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Л. В. ПАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА, Е. А. КРУШИНСКАЯ, А. Ю. ХИТЕВА, О. А. ПИСКУНОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) у детей старшего возраста и подростков.

Материал и методы. В когортное проспективное контролируемое исследование (с 2017 по 2019 г.) включены 23 пациента 13-17 лет с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ).

Результаты исследования. В 22 из 23 случаев химиотерапия проведена по схеме: 6 мес. интенсивная фаза / 6 мес. фаза продолжения, у 1 пациента – 3 мес. интенсивная фаза / 9 мес. фаза продолжения. В 15 из 23 случаев схемы химиотерапии в интенсивную фазу, с учетом теста лекарственной чувствительности МБТ, состояли из 5 препаратов, в 8 – из 4 препаратов. Фаза продолжения у всех пациентов проводилась 3 препаратами. Из 23 у 8 пациентов в укороченных режимах химиотерапии применялся бедаквалин: в 2 – 1 курс, в 6 – 2 курса.

Заключение. Доказана возможность сокращения основного курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков до 12 мес. вместо 18-24 мес.

Ключевые слова: туберкулез, МЛУ/ШЛУ МБТ, дети, подростки, укороченные режимы химиотерапии, бедаквалин

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Крушинская Е. А., Хитева А. Ю., Пискунова О. А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 35-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>

Efficacy and Safety of Short Course Chemotherapy Regimens in Older Children and Adolescents with Multiple and Extensive Drug Resistant Respiratory Tuberculosis

L. V. PANOVA, E. S. OVSYANKINA, E. A. KRUSHINSKAYA, A. YU. KHITEVA, O. A. PISKUNOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the efficacy and safety of short course chemotherapy regimens for multiple/extensive drug resistant tuberculosis of the respiratory system (MDR/XDR) in older children and adolescents.

Subjects and Methods. A cohort prospective controlled study (2017 to 2019) included 23 patients from 13 to 17 years old with various clinical forms of respiratory tuberculosis with multiple/extensive drug resistance.

Results. In 22 out of 23 cases, the following chemotherapy regimen was used: 6 months – the intensive phase / 6 months – the continuation phase, in one patient – 3 months of the intensive phase / 9 months of the continuation phase. In 15 out of 23 cases, the chemotherapy regimens in the intensive phase, taking into account the MBT drug sensitivity test, consisted of 5 drugs, in 8 cases – of 4 drugs. During the continuation phase, all patients received 3 drugs. Of the 23 patients, 8 patients used bedaquiline in short course chemotherapy regimens: 2 – 1 course, 6 – 2 courses.

Conclusion. The possibility of reducing the main course of chemotherapy for MDR/XDR TB in children and adolescents to 12 months instead of 18-24 months has been proved.

Key words: tuberculosis, MDR/XDR MBT, children, adolescents, short course chemotherapy regimens, bedaquiline

For citations: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A., Khiteva A.Yu., Piskunova O.A. Efficacy and safety of short course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 35-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>

Для корреспонденции:

Панова Людмила Владимировна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:

Ludmila V. Panova
Email: detstvocniit@mail.ru

В последние годы фтизиатрическое и педиатрическое сообщества уделяют большое внимание разработке режимов химиотерапии (ХТ), ориентированных на детей и подростков. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) издала новый методический документ «Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ», в котором обобщены мнения экспертов по этой

проблеме. В соответствии с новой классификацией противотуберкулезных препаратов (ПТП) для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), рекомендуется в состав режима ХТ включать все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум четырьмя эффективными препаратами. Если используется только один или два препарата группы А, необходи-

мо включить два препарата группы В. Если режим ХТ не может быть составлен только препаратами групп А и В, добавляются препараты группы С. Рекомендуются командный подход к клиническому ведению сложных случаев туберкулеза у детей и подростков с привлечением экспертных знаний опытных коллег, а также пристальный контроль эффективности лечения и развития неблагоприятных явлений [5]. Новые рекомендации ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза не содержат информацию о режимах ХТ после хирургического лечения [7].

В 2019 г. опубликован отчет организации «Лечебное действие» (TAG) по конвейерным исследованиям с применением новых препаратов у детей и подростков "Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention". Заключительные результаты о возможности применения бедаквилина (Bdq) ожидаются к 2025 г. [6]. По данным официальной статистики, доля детей и подростков, больных туберкулезом с МЛУ, в Российской Федерации в 2019 г. остается значительной – 45,8% [3]. В 2020 г. в РФ опубликованы клинические рекомендации, где предлагаются укороченные режимы ХТ для больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом. Условия назначения укороченного режима сходны с условиями, предложенными ВОЗ. Отличием является возможность включения в схемы ХТ линезолида и бедаквилина. Существенным ограничением является рекомендация назначения укороченных режимов при ограниченных процессах и «малых» формах туберкулеза. Однако в документе отсутствует определение «ограниченных процессов» и «малых» форм. Схема ХТ укороченного IV режима сроком 9-12 мес. включает интенсивную фазу (ИФ) – не менее 5 ПТП 4-5 мес. и фазу продолжения – 4 ПТП 5-7 мес. Общая продолжительность лечения туберкулеза с ШЛУ может быть изменена в соответствии с реакцией пациента на терапию: длительность лечения для пациентов с ограниченными неосложненными процессами с хорошей положительной динамикой может быть сокращена до 15-17 мес. Следует отметить, что термин «хорошая положительная динамика» также не расшифрован в клинических рекомендациях. В случаях проведения хирургического лечения у пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом в послеоперационном периоде возобновляется или продолжается ИФ ХТ. Длительность ХТ должна составлять 6-12 мес., критерии, определяющие длительность ХТ, не указаны [1].

Российский и международный опыт свидетельствует о том, что на сегодняшний день накоплено недостаточно данных для решения вопросов как о длительности и схемах ХТ для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, так и возможности успешного применения новых препаратов, прежде всего Bdq, у детей и подростков [2].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность укороченных режимов ХТ туберкуле-

за органов дыхания с МЛУ/ШЛУ у детей старшего возраста и подростков.

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное контролируемое исследование с 2017 по 2019 г. Обследованы дети старшего возраста (13-14 лет) и подростки (15-17 лет) с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ. В течение всего курса ХТ проводилась в контролируемых условиях в детско-подростковой клинике института.

В когорту включено 23 пациента с МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ): возбудитель выявлен в одном или нескольких биологических субстратах – мокроте / смыве с ротоглотки (СРГ) / жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) / экссудате.

При поступлении проводили: опрос пациентов на наличие жалоб, сбор анамнеза жизни, болезни. Особое внимание уделялось сбору эпидемического анамнеза: наличие контакта с больным туберкулезом, давность контакта, тип контакта (семейный, родственник, случайный), наличие бактериовыделения и лекарственной устойчивости МБТ у источника. Применялся комплекс клинических, лабораторных, микробиологических и рентгенологических методов исследования. Лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Микробиологическое исследование диагностического материала (при поступлении 3 образца мокроты или СРГ; жБАЛ; плевральный экссудат): методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), люминесцентной микроскопии и посева в системе Вастес MGIT 960. При выявлении ДНК МБТ методом ПЦР проводились тесты на лекарственную чувствительность молекулярно-генетическими методами (ТЛЧ МГМ) в тест-системе «СИНТОЛ». При получении роста микобактерий туберкулезного комплекса в системе Вастес MGIT 960 проводились ТЛЧ на жидких питательных средах. Инструментальные исследования: электрокардиография, функция внешнего дыхания, бронхоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки выполнялись при поступлении и далее с интервалом в 2-3 мес.

ХТ по укороченным до 12 мес. режимам ХТ проведена по двум вариантам (патент на изобретение RU № 2680972, 01.03.2019 г.): 1-й вариант – при отсутствии деструкции легочной ткани и бактериовыделения (обнаружена лишь ДНК МБТ в диагностическом материале методом ПЦР, МЛУ/ШЛУ определена в тест-системах СИНТОЛ) или прекращении бактериовыделения через 1 мес. лечения; 2-й вариант – при наличии полости распада с закрытием к 6 мес. лечения и бактериовыделения, прекратившегося к 3 мес. лечения. В 1-м варианте: ИФ ХТ длилась 3 мес. (в схеме – 5 ПТП); фаза продолжения (ФП) – 9 мес. (в схеме 3 ПТП). Во 2-м ва-

рианте – ИФ 6 мес. (в схеме – 5 ПТП); ФП – 6 мес. (в схеме 3 ПТП).

Мониторинг переносимости укороченных режимов ХТ включал анализ жалоб; клинические осмотры; лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови). Побочные реакции (ПР) на препараты расценивались как аллергические, токсические, токсико-аллергические. Пациентам, получавшим Bdq, дополнительно проводился мониторинг ЭКГ (первый месяц – 1 раз в неделю; далее 1 раз в месяц) с оценкой интервала QT (норма у детей от 0-18 лет – 0,36-0,44 с) [4].

Исследование выполнялось в рамках научной темы «Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков» УН 0398-2020-0020. От родителей (законных представителей) пациентов получены информированные согласия на применение укороченного режима ХТ и включение Bdq в схему ХТ.

Оценка эффективности и безопасности укороченных режимов ХТ проведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ – оценка результатов через 1 год после завершения основного курса ХТ.

Результаты исследования

В соответствии с предложенными критериями, по укороченным режимам ХТ пролечено 23 пациента: 4 – впервые выявленные, 19 – повторное лечение после неэффективного курса ХТ в других учреждениях. Основными причинами неэффективного курса ХТ (сохранение бактериовыделения и полостей распада в легком) являлись неадекватная схема ХТ из-за отсутствия данных о лекарственной чувствительности МБТ или неполные данные, отрывы от лечения. Из 23 пациентов: у 13 определена МЛУ МБТ, у 10 – ШЛУ МБТ. В 15 из 23 случаев МБТ обнаружены в мокроте/СРГ, в 8 – при исследовании другого диагностического материала: в 7 – из ЖБАЛ, в 1 – из плеврального экссудата. Структура клинических форм туберкулеза представлена в таблице.

Преобладал инфильтративный туберкулез – у 13 (56,6%) из них, у 11 (47,8%) была фаза распада. Всего деструктивные процессы диагностированы у 15 (65,2%) пациентов.

Из 23 пациентов у 22 был назначен 2-й вариант укороченного режима ХТ (6ИФ/6ФП), у 1 пациента – 1-й вариант (3ИФ/9ФП). У 15 из 23 пациентов схемы ХТ в ИФ включали 5 препаратов, у 8 пациентов – 4 препарата. Фаза продолжения у всех пациентов проводилась 3 ПТП.

Обоснованы показания к назначению Bdq в режимах ХТ туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков: невозможность сформировать полноценную схему ХТ с учетом результатов ТЛЧ МБТ; невозможность сформировать схему ХТ в связи с развитием некупируемых ПР на препараты, к ко-

Таблица. Структура клинических форм туберкулеза органов в исследуемой группе

Table. The structure of clinical forms of tuberculosis in the study group

Клиническая форма туберкулеза	абс.	%
Инфильтративная	13	56,6
из них в фазе распада	11	47,8
Туберкулема	3	13,1
из них в фазе распада	2	8,7
Эмпиема плевральной полости	2	8,7
Казеозная пневмония	2	8,7
Диссеминированная	1	4,3
Туберкулез ВГЛУ, осложненный плевритом	1	4,3
Очаговая	1	4,3
Всего	23	100

торым сохранена чувствительность МБТ; сочетание обоих критериев. Из 23 у 8 пациентов в укороченных режимах ХТ применялся Bdq, длительность приема составляла 24-48 нед. (у 2 был 1 курс, у 6 – 2 курса). Во всех случаях отмечена хорошая переносимость этого препарата.

Проведена оценка переносимости ХТ. У 17 (74,0%) из 23 пациентов отмечено развитие 24 ПР. Аллергическими были 9 (37,5%) из 24 ПР [7 – некупируемая эозинофилия (от 11 до 42%) возникла на Am/Cm (5 случаев), спарфлоксацин (Sfx) (1 случай) и Lzd (1 случай)]. У 1 пациента эозинофилия сопровождалась развитием клинических проявлений – сыпь и зуд кожного покрова. Токсическими были 12 (50,0%) из 24 ПР: 4 – суставной болевой синдром на пипразинамид (Z); 3 – нейротоксическое проявление (расстройство сна, лунатизм, суицидальные мысли) на Cs; 2 – гепатотоксическая реакция на рифампицин (R); 2 – угнетение лейкопоэза на Lzd и Sfx; 1 ПР – развитие кохлеарного неврита на Am. Токсико-аллергические ПР отмечены в 3 (12,5%) из 24 ПР: 2 – развитие фотодерматоза на Sfx и 1 – развитие DRESS-синдрома на моксифлоксацин (Mox). Во всех случаях проводилась коррекция схемы ХТ с отменой препарата, вызвавшего развитие ПР. Наряду с этим, были назначены патогенетические средства: дезинтоксикационные, антигистаминные, гепатопротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды. Своевременный мониторинг и купирование проявлений ПР позволили провести противотуберкулезную ХТ по укороченному режиму.

Проведена оценка эффективности лечения по прекращении бактериовыделения у 15 пациентов, у которых МБТ при поступлении были получены из мокроты или СРГ. Во всех 15 случаях отмечено прекращение бактериовыделения: через 1 мес. – у 6 (40,0%) пациентов, через 2 – еще у 4 (26,7%), через 3 – еще у 5 (33,3%).

Проведена оценка рентгенологической динамики специфического процесса у 20 из 23 пациентов, так как 3 пациента были прооперированы в ранние сроки: 2 пациента с эмпиемами – через 1 мес. и 1 па-

Заключение

циент с туберкулезом – через 2 мес. после госпитализации. Среди 15 пациентов с деструктивными процессами закрытие каверны отмечено только у 5 (33,3%), у 10 (66,7%) пациентов (все поступили на лечение после неэффективного курса ХТ) потребовалось хирургическое лечение в связи с сохранением полостей распада, еще 2 пациентам сделаны операции по поводу сформировавшихся во время лечения туберкулем. В целом операции проведены у 14 (61,0%) из 23 больных, включенных в исследование по укороченным режимам ХТ. Сроки хирургического лечения были следующими: через 1 мес. – 1 пациент, через 2 – 2 пациента, через 3 – 1, через 4 – 3, через 6 – 6, через 9 мес. – 2 пациента. Большинство больных – 12 (85,7%) из 14 – прооперированы в срок не более 6 мес. ХТ. Проведение операций не повлияло на ХТ по укороченному режиму. Контроль состояния пациентов был проведен через 1 год после завершения полного курса ХТ по укороченному режиму, данных за активизацию туберкулеза легких не получено.

Результаты исследования свидетельствуют о возможности сокращения длительности основного курса ХТ у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, до 12 мес. вместо 18-24 мес. Определены показания для включения в схемы ХТ Bdq, в том числе проведения двух курсов. В соответствии с предложенными критериями по укороченным режимам ХТ пролечено 23 пациента. Проводился мониторинг переносимости ХТ. У 17 (74,0%) из 23 пациентов отмечено развитие ПР. Своевременная коррекция схемы ПТП и проведение патогенетической терапии позволили не прерывать курс ХТ и не продлевать ранее намеченный срок ее проведения.

Эффективность укороченных режимов ХТ туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ подтверждается отсутствием рецидивов у всех 23 пациентов, обследованных через 1 год после завершения лечения.

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. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – РОФ, 2020. – С. 21-25.
2. Крушинская Е. А., Панова Л. В., Овсянкина Е. С. К вопросу об эффективности и безопасности применения бедаквилина в схемах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 43-49.
3. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20.
4. Нормативные параметры ЭКГ у детей: Метод. рекомендации. ФГБУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА». – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018. – 17 с. <http://www.pipeline-report.org/>
5. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. ВОЗ 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf>.
6. PIPELINE REPORT 2019, Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/09/pipeline_tb_pediatrics_2019.pdf
7. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020. – 32 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. ROF Publ., 2020, pp. 21-25.
2. Krushinskaya E.A., Panova L.V., Ovsyankina E.S. On the issue the efficacy and safety of short course chemotherapy regimens for multiple/extensive drug resistant tuberculosis of the respiratory system in older children and adolescents. *Vestnik TSNIIT*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 43-49. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.)
4. *Normativnye parametry EKG u detey: Metod. rekomendatsii.* [Specific parameters of ECG in children. Guidelines]. Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, MEDPRAKTIKA-M Publ., 2018, 17 p. <http://www.pipeline-report.org/>
5. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region: expert opinion. WHO, 2020. (In Russ.) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf>.
6. Pipeline Report 2019, Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/09/pipeline_tb_pediatrics_2019.pdf
7. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020, 32 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Хитева Антонина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Пискунова Ольга Андреевна

врач детско-подросткового отделения.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Ekaterina A. Krushinskaya

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Antonina Yu. Khiteva

Candidate of Medical Sciences,
Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Olga A. Piskunova

Physician of Children and Adolescents Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Поступила 16.01.2021

Submitted as of 16.01.2021



Хирургическое лечение пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания с разным иммунным статусом

С. Н. ШУГАЕВА^{1,2}, А. Е. СУЗДАЛЬНИЦКИЙ², Е. Д. САВИЛОВ³

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

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние ВИЧ-инфекции на характер и результаты оперативных вмешательств у больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) в зависимости от иммунного статуса пациентов.

Материалы и методы. Проведено амбиспективное обсервационное исследование с включением метода сплошной выборки 565 пациентов старше 18 лет, которым выполнены оперативные вмешательства. Участники исследования разделены на группу ТОД + ВИЧ (90 пациентов) с ВИЧ-ассоциированным ТОД и группу ТОД – 475 пациентов с ТОД без ВИЧ-инфекции. В группе ТОД + ВИЧ пациенты были распределены на три подгруппы: с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл ($n = 41$), 200-499 кл/мкл ($n = 26$), 500 и более кл/мкл ($n = 23$).

Результаты. Установлено, что по сравнению с группой ТОД в группе ТОД + ВИЧ реже проводились резекционные операции (24%; $p < 0,0001$; $OR = 3,0$) при сопоставимой частоте коллапсохирургических вмешательств (4%; $p > 0,05$), многократно чаще – торакальные диагностические (11%; $p < 0,0001$; $OR = 10,6$) и внеторакальные операции (50%; $p < 0,0001$; $OR = 6,8$). В группе ТОД + ВИЧ преобладали пациенты с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (46%; $p < 0,05$), у которых не проводились резекционные операции, а частота коллапсохирургических вмешательств составила 2,4% ($p < 0,0001$). При межгрупповом сравнении, а также в группе ТОД + ВИЧ при стратификации участников по количеству CD4-лимфоцитов статистически значимых различий по частоте развития послеоперационных осложнений по каждому отдельному виду операций не выявлено.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией, хирургическое лечение туберкулеза

Для цитирования: Шугаева С. Н., Суздальницкий А. Е., Савилов Е. Д. Хирургическое лечение пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания с разным иммунным статусом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 40-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-40-45>

Surgical Treatment of Patients with HIV-Associated Respiratory Tuberculosis and Different Immune Status

S. N. SHUGAEVA^{1,2}, A. E. SUZDALNITSKIY², E. D. SAVILOV³

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

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

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the impact of HIV infection on the nature and results of surgical interventions in respiratory tuberculosis (RTB) patients with the relevance of their immune status.

Subjects and Methods. An ambispective observational study with continuous sampling included 565 patients above 18 years old who underwent surgical interventions. The study participants were divided into RTB+HIV Group (90 patients) with HIV-associated respiratory tuberculosis and RTB Group which included 475 HIV negative patients with respiratory tuberculosis. In RTB+HIV Group, patients were divided into three subgroups: with CD4-lymphocyte count below 200 cl/μL ($n = 41$), 200-499 cl/μL ($n = 26$), and 500 or more cl/μL ($n = 23$).

Results. Compared to RTB Group, RTB+HIV Group was found to have less frequent resection surgery (24%; $p < 0.0001$; $OR = 3.0$) with a comparable frequency of collapsed surgery (4%; $p > 0.05$) and much more frequent thoracic diagnostic surgery (11%; $p < 0.0001$; $OR = 10.6$) and extrathoracic surgery (50%; $p < 0.0001$; $OR = 6.8$). In RTB+HIV Group, patients with CD4-lymphocyte count below 200 cells/μL (46%; $p < 0.05$) who had no resection surgery predominated, and the rate of collapsed surgery was 2.4% ($p < 0.0001$). There were no statistically significant differences in the incidence of postoperative complications for each individual type of surgery when stratifying participants by CD4-lymphocyte count in the intergroup comparison, as well as in RTB+HIV Group.

Key words: tuberculosis, HIV infection, tuberculosis in the patients with HIV infection, surgical treatment of tuberculosis

For citations: Shugaeva S.N., Suzdalnitskiy A.E., Savilov E.D. Surgical treatment of patients with HIV-associated respiratory tuberculosis and different immune status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 40-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-40-45>

Для корреспонденции:

Шугаева Светлана Николаевна
E-mail: shugaeva_s@mail.ru

Correspondence:

Svetlana N. Shugaeva
Email: shugaeva_s@mail.ru

В настоящее время напряженность эпидемического процесса по туберкулезу на территории России в значимой мере обусловлена высоким уровнем

заболеваемости и смертности при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией [3, 8, 9]. Установлено, что у этих же больных чаще выявляются рас-

пространенные формы туберкулеза, регистрируется лекарственная устойчивость (ЛУ) возбудителя и наблюдаются неудачи в лечении [2, 4, 11, 12].

Применение хирургических методов лечения позволяет повысить вероятность успешного излечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [1, 6, 10]. Тем не менее у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания (ТОД) недостаточно изучен опыт хирургического лечения (с учетом всех видов оперативных вмешательств).

Цель исследования: оценить влияние наличия ВИЧ-инфекции и степени снижения иммунного статуса на характер и результаты оперативных вмешательств у больных ТОД.

Материалы и методы

Проведено амбиспективное обсервационное исследование на базе хирургического отделения ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница». Начало исследования – январь 2017 г., окончание – январь 2020 г.

Методом сплошной выборки в исследование включено 565 больных ТОД, которым выполнены оперативные вмешательства. Критериями включения в исследование являлись возраст пациента более 18 лет, наличие ТОД, верифицированный диагноз ВИЧ-инфекции, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие заболеваний, способных существенно повлиять на характеристики туберкулезного процесса (сахарный диабет, онкологические заболевания и др.). Основные демографические и клинические характеристики участников исследования представлены в перечне.

Перечень. Основные демографические и клинические характеристики участников исследования (n = 565)
List. The main demographic and clinical characteristics of the study subjects (n = 565)

Характеристика	Абс/%
Мужской пол	393/69,6
Медиана распределения возраста, лет [25%-75%]	36 [30-45]
Хроническое течение ТОД	164/29,0
Деструкция легочной ткани	394/69,7
Бактериовыделение на момент операции*	341/60,6
Лекарственная устойчивость возбудителя**, в том числе МЛУ, включая ШЛУ**	203/59,5 153/44,9

Примечание: * – регистрация МБТ и/или ДНК МБТ любым стандартным методом,
** – среди бактериовыделителей

Сформированная выборка участников поделена на две группы. К группе ТОД + ВИЧ отнесены 90 пациентов с ассоциацией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, к группе ТОД – 475 пациентов с ВИЧ-негативным статусом. Группы были сопоставимы

по возрасту и полу пациентов: медиана распределения возраста в группе ТОД + ВИЧ составила 35 [29-46] лет, в группе ТОД – 37 [33-43] лет; доля мужчин – 62/68,9% и 331/69,7% соответственно ($p > 0,05$).

Показания к оперативному вмешательству определялись согласно клиническим рекомендациям по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких [5, 7]. Оценка оперативных вмешательств проведена по их видам: резекционные и коллапсохирургические (вмешательства по поводу ТОД), торакальные диагностические и не связанные с туберкулезным процессом внеторакальные операции.

В ходе исследования оценены клинико-лабораторные характеристики туберкулеза, виды оперативных вмешательств, течение послеоперационного периода и результаты лечения пациентов при межгрупповом анализе и в группе ТОД + ВИЧ при стратификации участников по степени иммуносупрессии. В группе ТОД + ВИЧ выделено три подгруппы (страты) пациентов: с глубокой степенью иммуносупрессии (CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл), с умеренной степенью (200-499 кл/мкл) и без иммуносупрессии (500 и более кл/мкл). Лабораторные параметры ВИЧ-инфекции определены при поступлении пациентов в хирургическое отделение, показатели результатов лечения оценены через 8 нед. после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием непараметрических критериев в программе Statistica-12.6. Первичные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин (абс/%), в необходимых случаях рассчитана медиана распределения признака (Me), приведены межквартильные размахи [25%-75%]. Значимость различий качественных признаков оценена при помощи критерия χ^2 и его модификаций (поправка Йетса при абс. < 10, двусторонний точный критерий Фишера при абс. < 5). При ретроспективном анализе частоты изучаемых признаков использован показатель «отношение шансов» и доверительные интервалы к нему (ОШ [ДИ_{0,95}]), при проспективном наблюдении – показатель «относительный риск» и доверительные интервалы к нему (ОР [ДИ_{0,95}]). Оценка значимости различий количественных данных проведена с применением теста Манна – Уитни. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты исследования

На начальном этапе исследования ретроспективно оценены клинико-лабораторные характеристики ТОД в анализируемых группах (табл. 1). В группе ТОД + ВИЧ клиническая структура туберкулеза была значимо смещена в сторону форм, по отношению к которым не могут быть применены хирургические вмешательства. Так, частота

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики туберкулезного процесса в группах
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of tuberculosis in the studied groups

Показатель	Группа ТОД + ВИЧ, n = 90 (абс/%)	Группа ТОД, n = 475 (абс/%)	Статистические показатели	
			$\chi^2; p$	ОШ [ДИ _{0,95}]
Клиническая форма ТОД				
Туберкулема	18/20,0	286/60,2	49,2; < 0,0001	6,0 [3,5-10,5]
Фиброзно-кавернозная	20/22,2	144/30,3	2,4; 0,121	1,5 [0,9-2,6]
Инфильтративная + плеврит	20/22,2	30/6,3	23,7; < 0,0001	4,2 [2,3-7,9]
Диссеминированная	31/34,4	11/3,2	113,6; < 0,0001	22,2 [10,6-46,4]
Назеозная пневмония	1/1,1	0	–	–
Характеристика ТОД				
Деструкция легочной ткани	65/72,2	329/69,3	0,3; 0,575	1,2 [0,7-1,9]
Бактериовыделение*, в том числе	68/75,6	273/57,5	10,3; 0,001	2,3 [1,4-3,8]
Все варианты ЛУ МБТ**	49/72,1	154/56,4	5,5; 0,019	2,0 [1,1–3,6]
МЛУ (в том числе ШЛУ) МБТ**	46/67,6	107/39,2	17,8; < 0,0001	3,2 [1,8-5,7]

Примечание: * – регистрация МБТ и/или ДНК МБТ любым стандартным методом, ** – среди бактериовыделителей

диссеминированной формы в группе ТОД + ВИЧ десятикратно превышала таковую в группе ТОД (34,4 и 3,2% соответственно, $p < 0,0001$), а частота инфильтративной формы в сочетании с плевритом – трехкратно (22,2 и 6,3% соответственно, $p < 0,0001$). Среди пациентов группы ТОД + ВИЧ статистически чаще регистрировалось выделение микобактерий туберкулеза (МБТ) во внешнюю среду с большей распространенностью ЛУ возбудителя, в том числе и множественной ЛУ (МЛУ), включая

широкую ЛУ (ШЛУ). В обеих группах пациентов в структуре ЛУ МБТ преобладала МЛУ (в том числе ШЛУ): в группе ТОД + ВИЧ – 46 из 49 больных (93,9%), в группе ТОД – 107 из 154 больных (67,5%), $p = 0,0003$; ОШ = 6,7 [2,0-22,8]. При стратификации обеих групп по половозрастным признакам различий показателей не выявлено (табл. 1).

Характеристика оперативных вмешательств и результаты хирургического лечения пациентов в группах представлены в табл. 2. Смещенность

Таблица 2. Характеристика оперативных вмешательств и результатов хирургического лечения в группах ТОД + ВИЧ и ТОД

Table 2. Parameters of surgical interventions and surgical treatment outcomes in RTB+HIV Group and RTB Group

Показатель	Группа ТОД + ВИЧ, n = 90 (абс/%)	Группа ТОД, n = 475 (абс/%)	Статистические показатели	
			$\chi^2; p$	ОШ [ДИ _{0,95}]
Вид операции				
Резекционная	22/24,4	354/74,5	85,2; < 0,0001	3,0 [2,104,4]
Коллапсохирургическая	13/4,4	81/17,0	0,4; 0,542	1,2 [0,702,0]
Диагностическая	10/11,1	5/1,0	25,9; < 0,0001	10,6 [3,7030,2]
Внеторакальная	45/50,0	3/7,4	113,1; < 0,0001	6,8 [4,609,9]
Осложненное течение послеоперационного периода, вид операции*				
Резекционная	0	7/2,0*	–	–
Коллапсохирургическая	3/23,1*	13/6,0*	–; 0,690	1,4 [0,504,4]
Диагностическая	2/ 20,0*	0	–	–
Внеторакальная	15/33,3*	6/17,1*	1,9; 0,169	1,9 [0,804,5]
Результаты лечения при резекционных и коллапсохирургических вмешательствах, n = 470				
Прекращение бактериовыделения	17 из 26/65,0	227 из 246/92,3	15,6; 0,0001	1,4 [1,101,9]
Прекращение бактериовыделения при ЛУ МБТ	11 из 20/55,0	117 из 135/86,7	10,0; 0,002	1,6 [1,05-2,40]
Ликвидация деструкции	16 из 25/64,0	275 из 304/90,5	13,4; 0,0003	1,4 [1,05-1,90]
Перевод на амбулаторный этап лечения	34 из 35/97,1	431 из 435/99,1	–; 0,322	1,0 [0,9-1,0]
Летальный исход	1 из 35/2,9	3 из 435/0,07	–; 0,267	4,1 [0,4-38,8]
Прерывание лечения после операции по инициативе пациента	0 из 35	1 из 435/0,2	–; 1,0	–

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий показателей, * – расчет относительного значения (соотношение число осложнений каждого вида/число операций каждого вида)

клинической структуры в группе ТОД + ВИЧ отразилась на частоте выполнения и результатах операций по поводу ТОД. Так, резекционные и коллапсохирургические вмешательства выполняли в 2,4 раза реже, чем в группе ТОД (35/38,9% против 435/91,6% соответственно) ($\chi^2 = 150,2, p < 0,0001$; ОР = 2,4 [1,8-3,1]). Внеторакальные операции в группе ТОД + ВИЧ проводились каждому второму пациенту (в группе ТОД – приблизительно каждому четырнадцатому), а диагностические вмешательства – каждому девятому больному (в группе ТОД – одному из ста пациентов).

В течение 8 нед. после оперативного вмешательства по поводу ТОД прекращение бактериовыделения и ликвидация деструкции достигнуты у пациентов группы ТОД в 92,3 и 90,5% случаев соответственно, в группе ТОД + ВИЧ – в значительно меньшем проценте случаев (65,0 и 64,0% соответственно). Наряду с этим, межгрупповой анализ распространенности осложненного течения послеоперационного периода и структуры развившихся осложнений не выявил существенных различий показателей при стратификации по отдельным видам оперативных вмешательств. Основные проявления осложнений заключались в развитии гнойно-воспалительных процессов, эмпиемы плевры, легочного кровотечения и спонтанного пневмоторакса.

На заключительном этапе исследования проведена стратификация группы ТОД + ВИЧ по количеству CD4-лимфоцитов. Доля пациентов с глубокими проявлениями иммуносупрессии – страта 1 (менее 200 кл/мкл) (41/45,5%) значимо превышала долю пациентов с умеренными нарушениями – страта 2 (200-499 кл/мкл) (26/28,9%) и с сохранным иммунитетом – страта 3 (500 кл/мкл и более) (23/25,6%) ($\chi^2 = 5,3, p = 0,021$; ОР = 1,6 [1,1-2,3] и $\chi^2 = 7,9, p = 0,005$; ОР = 1,8 [1,2-2,7] соответственно).

Результаты парного сравнительного анализа подгрупп по анализируемым признакам представлены в табл. 3. Пациентам с сохранным иммунитетом (страта 3) в подавляющем большинстве случаев выполнялись операции по поводу ТОД. При этом частота проведенных резекционных вмешательств в страте 3 составила 70% против 23% в страте 2 ($\chi^2 = 8,9, p = 0,003$; ОР = 3,0 [1,4-6,4] и 0% в страте 1 (низкие показатели CD4-лимфоцитов) ($p < 0,0001$). Среди пациентов с ЛУ МБТ (страта 3) чаще после операции наблюдались прекращение бактериовыделения и ликвидация деструкции легочной ткани. Характерными для страты 3 были: более частая диагностика ВИЧ-инфекции до заболевания туберкулезом, приверженность к антиретровирусной терапии (АРТ), редкие отказы от лечения ВИЧ-инфекции.

Таблица 3. Параметры ВИЧ-инфекции, характеристика оперативных вмешательств и результатов хирургического лечения у пациентов группы ТОД + ВИЧ, стратифицированных по уровню CD4-лимфоцитов

Table 3. HIV infection parameters, characteristics of surgical interventions and surgical treatment outcomes in the patients from RTB+HIV Group stratified by CD4-lymphocyte counts

Показатель	Страты пациентов по уровню CD4 кл/мкл, абс/%			Статистические показатели	
	менее 200, n = 41 (1)	200-499, n = 26 (2)	500 и более, n = 23 (3)	Сравниваемые страты: χ^2, p	ОШ/ОР [ДИ _{0,95}]
Параметры ВИЧ-инфекции					ОШ [ДИ _{0,95}]
Выявление ВИЧ-инфекции до заболевания ТБ, n = 45	8/19,5	17/65,4	20/87,0	1,2: 12,4; 0,004 1,3: 24,6; < 0,0001 2,3: –; 0,104	7,8 [2,5-23,8] 27,5 [6,5-115,9] 3,5 [0,8-15,2]
Получали АРТ до заболевания ТБ, n = 37	5/12,2	14/53,8	18/78,3	1,2: 11,6; 0,0007 1,3: –; < 0,0001 2,3: 2,2; 0,136	8,4 [2,5-28,2] 25,9 [6,6-101,2] 3,1 [0,9-10,8]
Низкая приверженность / прерывание АРТ до выявления ТБ, n = 8	5 из 5	2 из 14	1 из 18	1,2: –; 0,002 1,3: –; 0,002 2,3: –; 0,561	– – 3,0 [0,2-36,9]
Отказ от АРТ, n = 5	3 из 8	1 из 17	1 из 20/5	1,2: –; 0,081 1,3: –; 0,581 2,3: –; 1,0	9,6 [0,8-114,2] 11,4 [0,9-134,6] 1,2 [0,1-20,5]
Количество CD4 кл/мкл, Ме [25%-75%]*	39 [16-80]	321 [283-413]	687 [602-908]	1,2: < 0,0001 1,3: < 0,0001 2,3: < 0,0001	– – –
Вирусная нагрузка коп/мл, Ме [25%-75%]*	2 450 [1 300-7 600]	980 [620-1 800]	40 [0-95]	1,2: > 0,05 1,3: < 0,0001 2,3: < 0,0001	
Вид операции					ОР [ДИ _{0,95}]
Резекционная + коллапсохирургическая, n = 35	0+1/2,4	6+8/53,8	16+4/87,0	1,2: –; < 0,0001 1,3: –; < 0,0001 2,3: –; 0,015	22,1 [3,1-158,1] 35,6 [5,1-248,7] 1,6 [1,1-2,4]
Диагностическая + внеторакальная, n = 55	8+32/97,6	2+10/46,2	1+2/13,0	1,2: 26,5; < 0,0001 1,3: –; < 0,0001 2,3: –; < 0,0001	3,1 [1,9-5,1] 20,0 [5,1-78,7] 6,5 [1,5-27,5]

Таблица 3. Окончание
Table 3. Ending

Показатель	Страты пациентов по уровню CD4 кл/мкл, абс/%			Статистические показатели	
	менее 200, n = 41 (1)	200-499, n = 26 (2)	500 и более, n = 23 (3)	Сравниваемые страты: χ^2 ; p	ОШ/ОР [ДИ _{0,95}]
Осложненное течение послеоперационного периода, виды операций					
Резекционная + коллапсохирургическая, n = 3	1 из 1	1 из 14	1 из 20/ 5,0	1,2: –; 0,133 1,3: –; 0,095 2,3: –; 1,0	– – 1,4 [0,1-25,5]
Диагностическая + внеторакальная, n = 17	14 из 40/35,0	3 из 12	0 из 3	1,2: –; 0,729 1,3: –; 0,540 2,3: –; 1,0	1,4 [0,5-4,1] – –
Результаты лечения при резекционных и коллапсохирургических операциях					
Прекращение бактериовыделения	0 из 1	2 из 6	15 из 19	1,2: –; 1,0 1,3: –; 0,250 2,3: –; 0,059	– – 7,5 [0,99-56,8]
Прекращение бактериовыделения при ЛУ МБТ	0 из 1	1 из 7	10 из 12	1,2: –; 1,0 1,3: –; 0,357 2,3: –; 0,006	– – 30,0 [2,2-406,0]
Ликвидация деструкции	0 из 1	1 из 7	15 из 17	1,2: –; 1,0 1,3: –; 0,167 2,3: –; 0,001	– – 45,0 [3,4-594,1]

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость различий показателей в стратах; * – применен критерий Манна – Уитни

Заключение

В результате исследования установлено, что пациентам с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом по сравнению с больными с ВИЧ-негативным статусом значимо реже выполняются операции по поводу ТОД, а течение послеоперационного периода при анализе по каждому отдельному виду операций (включая диагностические и внеторакальные) не имеет существенных отличий. В течение 8 нед. после проведения резекционных и коллапсохирургических вмешательств у пациентов с сочетанием ТОД и ВИЧ-инфекции

реже наступали прекращение бактериовыделения (в том числе при ЛУ МБТ) и ликвидация деструкции легочной ткани. Данный факт объясняется значимым преобладанием среди больных ВИЧ-инфекцией пациентов с низким иммунным статусом (CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл), что обусловлено поздним выявлением ВИЧ-инфекции и отказом пациентов от АРТ. При сопоставимой встречаемости послеоперационных осложнений при вмешательствах по поводу ТОД с ЛУ у больных с проявлениями иммуносупрессии реже регистрируются ликвидация деструкции и прекращение бактериовыделения.

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. Алказ Д. В., Басек Т. С., Пашина Ю. И., Дзамшедов Д. Ш., Пантеле-ев А. М., Елькин А. В. Частота и характер осложнений после резекции легких по поводу туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 74-79. doi. org/10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79.

2. Бородулина Е. А., Вдоушкина Е. С., Инькова А. Т. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // Врач. – 2020. – № 1. – С. 37-43. doi.org/10.29296/25877305-2020-01-07.

3. Загдын З. М. Тенденции и взаимообусловленность эпидемического про-цесса по ВИЧ-инфекции и туберкулезу на северо-западе России (анали-тический обзор) // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 3 (171). – С. 92-100. doi.org/10.25694/URMJ.2019.03.30.

4. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегу-дова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинько-ва 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.

REFERENCES

1. Alkaz D.V., Basek T.S., Pashina Yu.I., Dzhamshe-dov D.Sh., Pantelev A.M., Elkin A.V. Frequency and nature of complications after lung resections for tuberculosis in HIV-infected patients. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 74-79. (In Russ.) doi: org/10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79.

2. Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Inkova A.T. Pulmonary tuberculosis in HIV patients. *Vrach*, 2020, no. 1, pp. 37-43. (In Russ.) doi: org/10.29296/25877305-2020-01-07.

3. Zagdyn Z.M. Trends and interdependence of the epidemic of HIV infection and tuberculosis in the north-west of Russia (analytical review). *Uralskiy Meditsinskiy Journal*, 2019, no. 3 (171), pp. 92-100. (In Russ.) doi: org/10.25694/URMJ.2019.03.30.

4. 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 vyvaylenii, 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.

5. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. 2013. 22 с. [Интернет]. 2013 URL: <http://thoracic.ru/wp-content/uploads/Лечение-туберкулеза-легких.pdf> (дата обращения 11 января 2021 г.).
6. Синицын М. В., Вирский Н. Ю., Титюхина М. В., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Калинина М. В. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 18-24. doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2016. – 42 с.
8. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 43-49. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48.
9. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Кошкина О. Г., Зарбуев А. Н., Унтанова Л. С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 2. – С. 5-10. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10.
10. Harris R. C., Khan M. S., Martin L. J., Allen V., Moore D., Fielding K., Grandjean L. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – P. e 262. doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0.
11. Isaakidis P., Casas E. C., Das M., Tseretopoulou X., Ntzani E. E., Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 969-978. doi: 10.5588/ijtld.15.0123.
12. Johnston J. C., Shahidi N. C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J. M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2009. – Vol. 4. – P. e6914. doi.org/10.1371/journal.pone.0006914.
5. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po primeneniyu khirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkikh.* [National clinical recommendations on the use of surgery in pulmonary tuberculosis treatment]. 2013, 22 p. Epub. Available: <http://thoracic.ru/wp-content/uploads/Лечение-туберкулеза-легких.pdf> (Accessed January 11, 2021).
6. Sinityn M.V., Virskiy N.Yu., Tityukhina M.V., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Kalinina M.V. Surgical treatment of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 18-24. (In Russ.) doi: org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24.
7. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2016, 42 p.
8. Shugaeva S.N., Savilov E.D. Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 43-49. (In Russ.) doi: org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48.
9. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Zarbuev A.N., Untanova L.S. Impact of HIV infection on intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 2, pp. 5-10. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10.
10. Harris R.C., Khan M.S., Martin L.J., Allen V., Moore D., Fielding K., Grandjean L. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, pp. e 262. doi: org/10.1186/s12879-016-1585-0.
11. Isaakidis P., Casas E.C., Das M., Tseretopoulou X., Ntzani E.E., Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, pp. 969-978. doi: 10.5588/ijtld.15.0123.
12. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2009, vol. 4, pp. e6914. doi: org/10.1371/journal.pone.0006914.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Иркутский государственный медицинский университет,
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.*

Шугаева Светлана Николаевна
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: shugaeva_s@mail.ru

Суздальницкий Алексей Евгеньевич
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: irksae@mail.ru

Савилов Евгений Дмитриевич
ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» СО РАМН,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный
деятель науки РФ, главный научный сотрудник.
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
E-mail: savilov47@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Irkutsk State Medical University,
1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003.*

Svetlana N. Shugaeva
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: shugaeva_s@mail.ru

Aleksey E. Suzdalnitskiy
Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Email: irksae@mail.ru

Evgeniy D. Savilov
Research Center of Family Health and Reproduction Problems,
Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Researcher of Russia, Chief Researcher.
16, Timiryazeva St., Irkutsk, 664003.
Email: savilov47@gmail.com

Поступила 17.11.2020

Submitted as of 17.11.2020



Возможности специфических иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Л. Н. МОТАНОВА¹, М. С. ГРАБОВСКАЯ², И. В. ФОЛЬЦ³

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, РФ

² 1477-й Военно-морской клинический госпиталь, г. Владивосток, РФ

³Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможности кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в диагностике туберкулеза у ВИЧ-позитивных пациентов на территории с высокой распространенностью туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 85 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, которым выполнена кожная проба с АТР.

Результаты. Установлена значительная диагностическая ценность пробы с АТР в постановке диагноза туберкулеза у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Выявлена зависимость выраженности реакций на пробу с АТР от количества CD4⁺-лимфоцитов ($p = 0,011$). Наименьшие значения отмечены при количестве CD4⁺-лимфоцитов до 100 кл./мкл. Доказана прямая корреляционная связь выраженности реакций на АТР от стадии ВИЧ-инфекции. Влияние формы туберкулеза, фазы туберкулезного процесса и лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделяемых пациентами, на выраженность реакции на АТР не установлено. Среди пациентов с туберкулезом и наличием бактериовыделения ($n = 48$) положительный результат пробы с АТР получен у 68,8% пациентов, а при отсутствии бактериовыделения – у 81,1%.

Ключевые слова: иммунологические тесты, ВИЧ-инфекция, туберкулез

Для цитирования: Мотанова Л. Н., Грабовская М. С., Фольц И. В. Возможности специфических иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 46-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-46-51>

Possibilities of Specific Immunological Tests in Patients with TB/HIV Coinfection

L. N. MOTANOVA¹, M. S. GRABOVSKAYA², I. V. FOLTS³

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

²Naval Clinical Hospital no. 1477, Vladivostok, Russia

³Primorsky Regional TB Dispensary, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to study the possibilities of skin tests with tuberculosis recombinant allergen (TRA) in the diagnosis of tuberculosis in HIV-positive patients in the region with a high prevalence of tuberculosis.

Subjects and Methods. Medical files of 85 patients were retrospectively analyzed, all the patients suffered from TB/HIV coinfection and underwent the skin test with TRA.

Results. The skin test with TRA was found to be significantly valuable for the diagnosis of tuberculosis in patients with TB/HIV coinfection. The correlation between the intensity of response to the TRA test and CD4⁺ count was detected ($p = 0.011$). The lowest values were observed for CD4⁺ counts below 100 cells/ μ L. The direct correlation between the intensity of response to TRA and the stage of HIV infection was proved. No effect of the form of tuberculosis, the phase of the tuberculosis disease, or drug sensitivity on the intensity of response to TRA was found. Among tuberculosis patients with bacterial excretion ($n = 48$), 68.8% of patients responded positively to the TRA test, and in those with no bacterial excretion, the positive reaction was observed in 81.1%.

Key words: immunological tests, HIV infection, tuberculosis

For citations: Motanova L.N., Grabovskaya M.S., Fols I.V. Possibilities of specific immunological tests in patients with TB/HIV coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 46-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-46-51>

Для корреспонденции:

Мотанова Людмила Николаевна
E-mail: motanova-mail@mail.ru

Correspondence:

Lyudmila N. Motanova
Email: motanova-mail@mail.ru

В Приморском крае в последние годы отмечается снижение заболеваемости туберкулезом, однако показатель превышает данные по РФ в 2,3 раза (74,7 и 32,0 на 100 тыс. населения соответственно), что позволяет отнести территорию к числу неблагоприятных по заболеваемости туберкулезом. Показатель заболеваемости коинфекцией (туберкулез + ВИЧ-инфекция) в Приморском крае также имеет тенденцию к снижению (с 10,3 в 2019 г. до 8,4 на 100 тыс. населения в 2020 г.), но вопросы скринин-

га и диагностики туберкулеза при ВИЧ-инфекции сохраняют актуальность.

Иммунологические тесты востребованы в процессе диагностики и массового скрининга населения на туберкулез [1, 3]. При этом ряд авторов отмечают, что туберкулиновые пробы на поздних стадиях ВИЧ-инфекции неинформативны [8] и у большинства больных (60%) с глубоким иммунодефицитом реакция на пробу Манту с 2 ТЕ дает отрицательный результат [2]. Авторы объясняют

низкую диагностическую ценность туберкулиновой пробы Манту при ВИЧ-инфекции анергией, частота которой при ВИЧ-инфекции увеличивается почти в 10 раз. При количестве CD4⁺ менее 200 кл/мкл более 90% больных ВИЧ-инфекцией имеют отрицательные туберкулиновые реакции, это обусловлено тем, что Т-клетки участвуют в формировании реакции гиперчувствительности замедленного типа [7]. Л. В. Поддубная и др., изучая данную проблему в 2014-2015 гг., пришли к выводу, что кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяет в 63,9 ± 8,0% случаев подтвердить туберкулез и положительный результат следует использовать в отборе лиц с ВИЧ-инфекцией для превентивной химиотерапии туберкулеза [5, 6]. Л. В. Поваляева, Д. А. Кудлай и др. доказали, что эффективность иммунодиагностики с применением АТР зависит от уровня CD4-клеток [4].

Цель исследования: изучить возможности кожной пробы с АТР в диагностике туберкулеза у ВИЧ-позитивных пациентов на территории с высокой распространенностью туберкулеза.

Материалы и методы

Изучены реакции на кожную пробу с АТР у больных при различных стадиях ВИЧ-инфекции, а также зависимость реакций от уровня CD4⁺-лимфоцитов, формы туберкулеза, фазы туберкулезного процесса и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выделяемых больными, наличия бактерийовыделения.

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией поликлинического отделения ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер». В исследование вошли 85 карт пациентов, которым была выполнена проба с АТР.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Критерий Краскела – Уоллиса применен при изучении зависимости реакций на пробу с АТР от формы туберкулеза органов дыхания, стадии ВИЧ-инфекции, уровня CD4⁺-лимфоцитов в крови. Оценка реакций на пробу с АТР в зависимости от фазы туберкулезного процесса проводилась на основании U-критерия Манна – Уитни. С помощью данного критерия выполнялось сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ² Пирсона.

Результаты исследования

Среди 85 пациентов, включенных в исследование, женщин было 31 (36,5%), мужчин – 54 (63,5%). По возрасту пациенты распределялись следующим образом: 18-20 лет – 1 (1,2%), 21-30 лет – 16 (18,8%), 31-40 лет – 46 (54,1%), 41-50 лет – 17 (20%), 51-60 лет – 4 (4,7%), 61 год и старше – 1 (1,2%).

Инфильтративный туберкулез легких был у 45 (52,9%) пациентов, диссеминированный туберкулез – у 17 (20%), очаговый туберкулез – у 12 (14,1%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 4 (4,7%), экссудативный плеврит – у 4 (4,7%), туберкулема – у 2 (2,4%) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 1 (1,2%).

По стадиям ВИЧ-инфекции больные распределялись следующим образом: 4Б стадия была у 33 (38,8%) и 4В стадия – у 25 (29,4%), 4А стадия – у 14 (16,5%); 3-я стадия – у 8 (9,4%); 5-я стадия – у 2 (2,4%). У 3 (3,5%) больных стадию ВИЧ-инфекции установить не удалось.

Уровень CD4⁺-лимфоцитов у пациентов составил: до 100 кл/мкл – 11 (12,9%) пациентов; 100-350 кл/мкл – 39 (45,9%); свыше 350 кл/мкл – 31 (36,5%). У 4 (4,7%) пациентов уровень CD4⁺-клеток не определен.

Как видно из табл. 1, среди больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией положительные реакции составили 72,9% (62), из этих 62 пациентов у 50 (80,6%) реакции были гиперергическими.

Таблица 1. Результат кожной пробы с АТР у пациентов с наличием туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Table 1. Results of the skin test with TRA in the patients with TB/HIV coinfection

Результат пробы с АТР	Число пациентов	
	абс	%
Отрицательные	21	24,7
Сомнительные	2	0,2
Положительные, из них гиперергические	62	72,9
	50	80,6
Итого	85	100

В табл. 2 представлен средний размер пробы с АТР при разном количестве CD4⁺-клеток.

Выявлены статистически значимые различия в средних размерах папулы при чтении реакций на пробу с АТР при различном уровне CD4⁺-лимфоцитов, (p₂₋₄ = 0,006). Наименьший средний размер отмечен при количестве CD4⁺-лимфоцитов до 100 кл/мкл.

Выполнен корреляционный анализ взаимосвязи CD4⁺-лимфоцитов и результата пробы с АТР (табл. 3).

Корреляционный анализ подтвердил зависимость выраженности реакций на пробу с АТР по данным среднего размера папулы от количества CD4⁺-клеток, которая описывается на основании

Таблица 2. Пробы с АТР в зависимости от количества CD4⁺-лимфоцитов

Table 2. TRA test results with the relevance to CD4⁺ count

Количество CD4 ⁺	Результат пробы с АТР, размер папулы (мм)		Число пациентов <i>n</i>	<i>p</i> *
	Me	Q ₁ -Q ₃		
Не определены	16	9-20	4	0,006
100 и ниже кл/мкл	2	0-12	11	
101-350 кл/мкл	16	2-20	39	
351 и выше кл/мкл	20	14-22	31	

Примечание: * – используемый метод критерий Краскела – Уоллиса

Таблица 3. Результат корреляционного анализа взаимосвязи CD4⁺-лимфоцитов и результата пробы с АТР

Table 3. Correlation analysis of the relationship between CD4⁺ count and the TRA test result

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	<i>r</i> _{xy} / <i>p</i>	Теснота связи по шкале Чеддока	<i>p</i>
CD4 ⁺ -лимфоциты – АТР (<i>p</i>)	0,353	Умеренная	0,001*

Примечание: * – связь показателей статистически значима (*p* < 0,05)

уравнения парной линейной регрессии. Доказано, что при увеличении CD4⁺-лимфоцитов на 1 кл/мкл следует ожидать увеличения размера кожной пробы на 0,008 мм. Выведена формула расчета размера реакции на пробу с АТР в зависимости от количества CD4⁺-лимфоцитов. Полученная модель объясняет 5,9% наблюдаемой дисперсии результатов на пробу с АТР. Дисперсия получена путем отклонения показателя размера папулы каждого пациента от среднего показателя размера папулы.

$$Y_{\text{АТР}} = 0,008 \times X_{\text{CD4}^+\text{-лимфоциты}} + 10,607,$$
 где $Y_{\text{АТР}}$ в мм, $X_{\text{CD4}^+\text{-лимфоциты}}$ – CD4⁺-лимфоциты (кл/мкл).

Ниже приводится график регрессионной функции, характеризующий зависимость результата пробы с АТР от количества CD4⁺-лимфоцитов (рис.).

Рассмотрены реакции на пробу с АТР при различных формах туберкулеза (табл. 4).

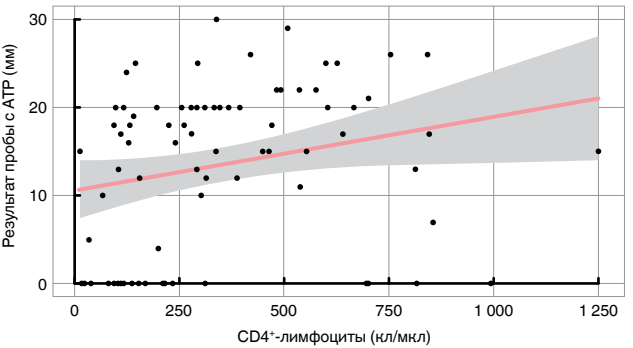


Рис. Регрессионная функция, характеризующая зависимость наличия и выраженности реакции на пробу с АТР от количества CD4⁺-лимфоцитов в крови. Серый сегмент – колебания средней величины, красная полоса – медиана, т. е. среднее значение пробы с АТР у 85 пациентов

Fig. The regression function characterizing the dependence of the presence and intensity of the response to the TRA test on CD4⁺ count. The gray segment is mean value fluctuations, the red bar is the median, i.e. the average value of the TRA test in 85 patients

Статистически значимых различий по выраженности (средние значения) ответных реакций на пробу с АТР при различных формах туберкулеза не установлено (*p* = 0,474).

Также определена зависимость результата пробы с АТР от наличия бактериовыделения (табл. 5). При этом значимых различий не выявлено (*p* = 0,354).

Таблица 4. Результат пробы с АТР при различных клинических формах туберкулеза органов дыхания в исследуемой группе

Table 4. Results of the TRA test in different clinical forms of respiratory tuberculosis in the subjects

Клиническая форма туберкулеза органов дыхания	Результат пробы с АТР, размер папулы (мм)		Число пациентов	<i>p</i> *
	Me	Q ₁ -Q ₃		
Очаговый	20	5-22	12	0,474
Инфильтративный	16	11-20	45	
Диссеминированный	17	0-19	17	
Туберкулема	6	3-9	2	
Фиброзно-кавернозный	0	0-6	4	
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	18	18-18	1	
Экссудативный плеврит	19	10-26	4	

Примечание: * – используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса

Таблица 5. Результат пробы с АТР в зависимости от наличия бактериовыделения

Table 5. Results of the TRA test depending on presence of bacterial excretion

Реакции на АТР	МБТ		p*
	отсутствие	наличие	
Отрицательная	7 (18,9)	14 (29,2)	0,354
Сомнительная	0 (0,0)	1 (2,1)	
Положительная	11 (29,7)	8 (16,7)	
Гиперергическая	19 (51,4)	25 (52,1)	

Примечание: * – χ^2 Пирсона

Среди пациентов с туберкулезом и наличием бактериовыделения ($n = 48$) положительный результат пробы с АТР получен у 33 (68,8%) пациентов, при отсутствии бактериовыделения (диагноз установлен по клинико-рентгенологическим данным) положительный результат пробы с АТР получен у 30 (81,1%) пациентов.

Также анализировалась зависимость выраженности реакций на пробу с АТР от стадии ВИЧ-инфекции (табл. 6).

Выявлены статистически значимые различия ($p = 0,042$) реакций (по медиане) на пробу с АТР при различных стадиях ВИЧ-инфекции. При 3-й стадии и 4А стадии ВИЧ-инфекции значения показателей реакции на АТР у всех пациентов соответствовали гиперергическому ответу, что подтверждается анализом дисперсии значений ответных реакций. При 4Б стадии ВИЧ-инфекции средний показатель соответствует гиперергической реакции на пробу с АТР, но дисперсия показывает, что встречаются и отрицательные реакции.

Таблица 6. Результат пробы с АТР при разных стадиях ВИЧ-инфекции

Table 6. Results of the TRA test at different stages of HIV infection

Стадия ВИЧ-инфекции	Результат пробы с АТР, размер папулы (мм)			p*
	Me	Q ₁ -Q ₃	Число больных	
Не установлена	19	16-22	3	0,042
3-я стадия	18	15-21	8	
4А стадия	20	17-22	14	
4Б стадия	16	0-20	33	
4В стадия	12	0-18	25	
5-я стадия	8	4-11	2	

Примечание: * – используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса

Таблица 7. Результат пробы с АТР в зависимости от фазы туберкулезного процесса

Table 7. Results of the TRA test depending on the phase of the tuberculosis disease

Фаза распада	Результат пробы с АТР, размер папулы (мм)		Число больных	p*
	Me	Q ₁ -Q ₃		
Отсутствие	17	4-20	61	0,67
Наличие	16	4-20	24	

Примечание: здесь и в табл. 8 * – используемый метод: U-критерий Манна – Уитни

При 4В стадии ВИЧ-инфекции средний показатель снижается и соответствует выраженной положительной ответной реакции на пробу с АТР, но дисперсия показывает, что встречаются и отрицательные реакции.

При 5-й стадии ВИЧ-инфекции отмечается наименьшее среднее значение размера ответных реакций на пробу с АТР и дисперсия идет в пределах положительных значений (следует отметить малое число наблюдений в этой стадии).

При прогрессировании туберкулеза процесс переходит в фазу распада, при которой можно предполагать развитие анергии на пробу с АТР, проведен соответствующий анализ, статистически значимых различий не установлено ($p = 0,67$) (табл. 7).

Определенный интерес представляет оценка результатов реакций на пробу с АТР при коинфекции у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (табл. 8). Статистически значимых различий не установлено ($p = 0,428$).

Закключение

Проведенное исследование выявило значительную диагностическую ценность пробы с АТР в постановке диагноза туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. У 72,9% больных отмечены положительные реакции, из них в 80,6% случаев реакции были гиперергическими. Отрицательные реакции на введение препарата отмечены у 21 (24,7%) пациента.

Среди пациентов с туберкулезом с наличием бактериовыделения ($n = 48$) положительный результат пробы с АТР получен у 33 (68,8%) пациентов. Важно, что у лиц с коинфекцией ВИЧ

Таблица 8. Результаты пробы с АТР при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Table 8. Results of the TRA test in case of drug resistance of tuberculous mycobacteria

Лекарственная устойчивость МБТ	Результаты пробы с АТР, размер папулы (мм)			p*
	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Отсутствие	16	2-20	75	0,428
Наличие	18	7-23	10	

и туберкулез при отсутствии бактериовыделения положительный результат пробы зарегистрирован в 81,1% случаев.

Выявлена зависимость реакций на АТР от количества CD4⁺-лимфоцитов ($p = 0,011$). Наименьшие значения реакций отмечены при количестве CD4⁺-лимфоцитов до 100 кл/мкл. Корреляционный анализ доказал умеренную зависимость результата пробы с АТР от CD4⁺-лимфоцитов.

Установлено, что при увеличении содержания CD4⁺-лимфоцитов на 1 кл/мкл следует ожидать увеличения пробы с АТР на 0,008 мм.

Выявлена прямая корреляционная связь зависимости пробы с АТР от CD4⁺ от стадии ВИЧ-инфекции, при 3-й и 4А стадиях отмечается выраженность средних значений реакции, соответствующая гиперергическому ответу. Дисперсия персональных значений при данных стадиях также идет в пределах гиперергических значений.

Влияния формы туберкулеза, фазы туберкулезного процесса и лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделяемых пациентами, наличия бактериовыделения на выраженность ответных реакций на пробу с АТР не установлено.

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. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е. и др. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез: Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.

2. Кибрик Б. С., Мельников В. П., Горенкова Я. Ю. Особенности диагностики и течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 30-31.

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

4. Поваляева Л. В., Кудлай Д. А., Вдоушкина и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез в пульмонологическом стационаре // Главный врач юга России. – 2019. – № 4. – С. 14-15.

5. Поддубная Л. В., Чикурова Т. Н., Игонина О. В., Драгань В. Л. Проба с диаскинтестом у лиц с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 56-57.

6. Поддубная Л. В., Чикурова Т. Н., Федорова М. В. и др. Чувствительность кожной пробы с аллергеном туберкулезным у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 16-17.

7. Слогоцкая Л. В. Чувствительность и специфичность диаскинтеста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее // Иммунология. – 2011. – № 3. – С. 116-119.

8. Фролова О. П., Полесский В. А., Новоселова О. А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – 12 с.

REFERENCES

1. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E. et al. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo* [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.

2. Kibrik B.S., Melnikov V.P., Gorenkova Ya.Yu. Specific diagnostics and course of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 9, pp. 30-31. (In Russ.)

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

4. Povalyayeva L.V., Kudlay D.A., Vdoushina et al. HIV infection and tuberculosis in a pulmonology in-patient unit. *Glavny Vrach Yuga Rossii*, 2019, no. 4, pp. 14-15. (In Russ.)

5. Poddubnaya L.V., Chikurova T.N., Igonina O.V., Doragan V.L. Diaskintest in those HIV infected. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 9, pp. 56-57. (In Russ.)

6. Poddubnaya L.V., Chikurova T.N., Fedorova M.V. et al. Sensitivity of the skin test with tuberculous allergen in TB/HIV coinfectd patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 11, pp. 16-17. (In Russ.)

7. Slogotskaya L.V. Sensitivity and specificity of Diaskintest in case of extrapulmonary tuberculosis in HIV positive and HIV negative. *Immunologiya*, 2011, no. 3, pp. 116-119. (In Russ.)

8. Frolova O.P., Poleskiy V.A., Novoselova O.A. et al. Tuberculosis in HIV patients as a national problem. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 10, 12 p. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мотанова Людмила Николаевна

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор института терапии
и инструментальной диагностики.
690000, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2.
E-mail: motanova-mail@mail.ru

Грабовская Мария Станиславовна

ФГКУ «1477-й Военно-морской клинический госпиталь» МЗ РФ,
заведующая туберкулезным отделением.
690005, г. Владивосток, ул. Ивановская, д. 4.
E-mail: grabovskaya.m.s@ya.ru

Фольц Ирина Васильевна

ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный
диспансер»,
заведующая 3-м поликлиническим отделением.
690013, г. Владивосток, ул. Флотская, д. 37/39.
E-mail: folts.irisha@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Lyudmila N. Motanova

Pacific State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Therapy and Instrumental Diagnostics Institute.
2, Pyatnadsataya St.,
Vladivostok, 690000.
Email: motanova-mail@mail.ru

Maria S. Grabovskaya

Naval Clinical Hospital no. 1477,
Head of Tuberculosis Department.
4, Ivanovskaya St., Vladivostok, 690005.
Email: grabovskaya.m.s@ya.ru

Irina V. Folts

Primorsky Regional TB Dispensary,
Head of Polyclinic Department no. 3.
37/39, Flotskaya St.
Vladivostok, 690013.
Email: folts.irisha@mail.ru

Поступила 17.08.2021

Submitted as of 17.08.2021



Полиморфизм гена *NAT2* и развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Н. В. МАЛЬЦЕВА, И. Б. ВИКТОРОВА, О. М. КАЗАНЦЕВА, А. Л. ХАНИН

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

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнительное изучение частот вариантов полиморфных локусов гена *NAT2* при развитии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Обследованы 70 госпитализированных больных с коинфекцией (ТБ/ВИЧ-и/) в возрасте от 24 до 58 лет. У 54 (77,1%) больных имел место впервые выявленный туберкулез, у остальных 16 – случаи повторного лечения. МЛУ-ТБ был установлен у 47 больных: первичная МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) – у 33 пациентов, приобретенная – у 14 пациентов. ЛЧ-ТБ диагностирован у 23 больных. Генотипирование пациентов по полиморфным локусам rs1208, rs1799930 и rs1799929 гена N-ацетилтрансферазы-2 (*NAT2*) проводили методом аллель-специфической ПЦР.

Результаты. Выявлена высокая вероятность носительства дикого генотипа *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} и аллеля *NAT2*^{Arg197(G590G)} при МЛУ-ТБ ($n = 70$, OR = 3,63, $p = 0,02$ и OR = 2,24, $p = 0,05$ соответственно) и низкая – при ЛЧ-ТБ ($n = 70$, OR = 0,28, $p = 0,02$ и OR = 0,45, $p = 0,05$ соответственно). Среди пациентов с приобретенной МЛУ МБТ ($n = 14$) носители дикого генотипа *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} преобладали ($n = 11$; 79%), из них 10 – с хроническим течением заболевания и 1 – с рецидивом. Среди больных с ЛЧ-ТБ ($n = 23$) носительство дикого генотипа *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} обнаружено у 35% больных ($n = 8$), из них у 7 впервые выявленных больных и 1 пациента с хроническим течением туберкулеза.

Носительство сочетания трех исследованных диких генотипов *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)} чаще регистрировали при вторичной МЛУ МБТ. При вторичной МЛУ МБТ риск носительства диких генотипов гена *NAT2* в сравнении с первичной МЛУ МБТ оказался высоким как среди всех случаев установленной МЛУ МБТ ($n = 43$, OR = 6,67 [1,28-34,86], $p = 0,0277$), так и во всей выборке больных ($n = 65$, OR = 11,91 [2,32-61,11], $p = 0,0039$).

Заключение. Результаты генотипирования у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ-и в вторичной МЛУ МБТ ассоциированы с носительством сочетания диких генотипов гена *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)}.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ-инфекция/туберкулез, ген, полиморфный локус, *NAT2*^{Lys268Arg(A803G)} rs1208, *NAT2*^{Arg197Gln(G590A)} rs1799930 и *NAT2*^{Leu161Leu(C481T)} rs1799929

Для цитирования: Мальцева Н. В., Викторова И. Б., Казанцева О. М., Ханин А. Л. Полиморфизм гена *NAT2* и развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 52-59. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-52-59>

NAT2 Gene Polymorphism and Development of Multiple Drug Resistant Tuberculosis in Patients with HIV Infection

N. V. MALTSEVA, I. B. VIKTOROVA, O. M. KAZANTSEVA, A. L. KHANIN

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

ABSTRACT

The objective: to run the comparative study of frequencies of variants of polymorphic loci of *NAT2* gene in the development of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) and drug sensitive tuberculosis (DS TB) in patients with HIV infection.

Subjects and Methods. 70 patients with TB/HIV co-infection at the age from 24 to 58 years old were examined when admitted to hospital. 54 (77.1%) patients were new cases, the remaining 16 cases underwent repeated treatment. MDR TB was diagnosed in 47 patients: 33 patients had primary MDR, and 14 patients suffered from acquired MDR. Drug susceptible tuberculosis was diagnosed in 23 patients. Allele-specific PCR was used for genotyping of patients by rs1208, rs1799930, and rs1799929 polymorphic loci of N-acetyltransferase-2 (*NAT2*) gene.

Results. A high probability of carriage of wild genotype of *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} and allele *NAT2*^{Arg197(G590G)} was revealed in MDR TB ($n = 70$, OR = 3.63, $p = 0.02$ and OR = 2.24, $p = 0.05$, respectively) and it was found low in DS TB ($n = 70$, OR = 0.28, $p = 0.02$ and OR = 0.45, $p = 0.05$, respectively). Among patients with acquired MDR TB ($n = 14$), carriers of the wild genotype of *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} prevailed ($n = 11$; 79%), of them 10 were chronic cases and 1 had a relapse. Among patients with DS TB ($n = 23$), the carriage of the wild genotype of *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} was found in 35% of patients ($n = 8$), of them 7 were new cases and 1 patient suffered from chronic tuberculosis.

Carriage of a combination of three studied wild genotypes of *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)} was more often recorded in secondary MDR TB. In secondary MDR TB, the risk of carriage of wild genotypes of *NAT2* gene versus primary MDR TB turned out to be high among all cases of diagnosed MDR TB ($n = 43$, OR = 6.67 [1.28-34.86], $p = 0.0277$) and in the entire sample ($n = 65$, OR = 11.91 [2.32-61.11], $p = 0.0039$).

Conclusion. The results of genotyping in patients with TB/HIV co-infection and secondary MDR TB are associated with the carriage of a combination of wild genotypes of gene *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)}×*NAT2*^{Arg197Arg(G590G)}×*NAT2*^{Leu161Leu(C481C)}.

Key words: TB/HIV co-infection, gene, polymorphic locus, *NAT2*^{Lys268Arg(A803G)} rs1208, *NAT2*^{Arg197Gln(G590A)} rs1799930 and *NAT2*^{Leu161Leu(C481T)} rs1799929

For citations: Maltseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Khanin A.L. *NAT2* gene polymorphism and development of multiple drug resistant tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 52-59. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-52-59>

Для корреспонденции:

Мальцева Нина Васильевна
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Correspondence:

Nina V. Maltseva
Email: ninamaltseva2015@mail.ru

Проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) наиболее актуальна для регионов с высокой пораженностью ВИЧ, поскольку современные научные данные свидетельствуют о положительной связи между наличием ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) и туберкулеза с МЛУ [2, 4], что дает основания рассматривать ВИЧ-инфекцию как независимый фактор риска МЛУ-ТБ [12, 19]. В г. Новокузнецке Кемеровской области (где не менее 2% населения являются ВИЧ-позитивными) доля сочетания ТБ/ВИЧ-и в структуре впервые выявленного туберкулеза превышает 50% с 2017 г., а уровень первичной МЛУ МБТ у таких пациентов составляет 51,4%.

Связь ВИЧ-инфекции с заболеванием МЛУ-ТБ остается не вполне изученной: в качестве вероятных причин такой ассоциации рассматривают высокий риск инфицирования лекарственно-устойчивыми МБТ в условиях социальной дезадаптации больных ВИЧ-инфекцией [9, 10], мальабсорбцию противотуберкулезных препаратов [16] и особенности их фармакокинетики [11, 17, 18].

Известно, что ферменты-продукты экспрессии гена *N-ацетилтрансферазы 2-го типа (NAT2)* принимают участие в метаболизме изониазида, терапевтическая эффективность и токсичность которого связаны с различной скоростью его биотрансформации, а именно ацетилирования, что определяется мутациями в гене *NAT2* [3, 13-15]. Носители нормальных аллелей (дикого типа) гена *NAT2*, кодирующих активные ферменты, являются быстрыми метаболиторами, носители мутантных аллелей – медленными метаболиторами со сниженным уровнем фермента и замедлением скорости метаболизма изониазида. В настоящее время эксперты Всемирной организации здравоохранения считают, что представление о скорости ацетилирования на страновом и региональном уровнях может быть полезным при разработке режимов химиотерапии туберкулеза [5].

М. М. Юнусбаева и др. (2020) продемонстрировали, что полиморфный локус гена *NAT2* (rs1799931) у человека ассоциирован с риском развития туберкулеза и оказывает существенное влияние на эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) [7]. Кроме того, показано, что статус быстрого ацетилятора по гену *NAT2* связан с повышенным риском смерти при лечении туберкулеза, особенно при сочетании ТБ/ВИЧ-и [14]. Имеются сведения, что носительство дикого гаплотипа *NAT2**4, детерминирующего фенотип быстрого метаболитора, чаще встречается при МЛУ-ТБ [20]. Тем не менее работы по изучению генетических факторов, ассоциированных с МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, единичны.

Цель исследования: сравнительное изучение частот вариантов полиморфных локусов гена *NAT2*

при развитии МЛУ-ТБ и лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В исследование включены 70 больных ТБ/ВИЧ-и в возрасте 24-54 лет: 43 (61%) мужчины в возрасте 27-49 лет и 27 (39%) женщин в возрасте 24-54 лет, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер» г. Новокузнецка в 2017-2019 гг.

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз коинфекции ТБ/ВИЧ-и, проведение адекватной химиотерапии туберкулеза согласно действующим на тот момент нормативным документам [1], наличие сведений о количестве CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови и согласие пациентов на участие в исследовании. Проведение антиретровирусной терапии не являлось критерием включения или исключения из исследования.

Молекулярно-генетическая экспресс-диагностика МЛУ-ТБ проводилась с использованием *Xpert MTB/RIF* выявлением в мокроте ДНК МБТ и мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину (маркер МЛУ). Фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ к основным (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и резервным (канамицин, офлоксацин, этионамид, капреомицин, циклосерин и парааминосалициловая кислота) препаратам проводилось методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена [6].

У 54 (77,1%) больных ВИЧ-инфекцией имел место впервые выявленный туберкулез, у остальных 16 (22,9%) – это были случаи повторного лечения: 2,9% ($n = 2$) – рецидивы туберкулеза, 20,0% ($n = 14$) – туберкулез с хроническим течением. Медиана количества CD4-лимфоцитов во всей выборке пациентов с ТБ/ВИЧ-и составила 178,0 кл/мкл крови (диапазон 9,0-1 624,0 кл/мкл).

МЛУ-ТБ установлен у 47 (67,1%) больных ВИЧ-инфекцией: мужчин – 28 человек, женщин – 19. Первичная МЛУ МБТ имела место у 33 больных, приобретенная – у 14 (один случай рецидива и 13 случаев хронического течения туберкулеза). У 12 (25,5%) из 47 пациентов имела дополнительная устойчивость к офлоксацину (предширокая лекарственная устойчивость или пре-ШЛУ). ЛЧ-ТБ был диагностирован у 23 (32,9%) больных коинфекцией, из них у 21 – впервые выявленный туберкулез, у 1 – рецидив и у 1 – хроническое течение туберкулеза.

Для выделения образцов геномной ДНК у каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной

Результаты исследования

крови из локтевой вены в стандартные пробирки, содержащие ЭДТА-КЗ (IMPROVE, China). ДНК выделяли с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование проводили по полиморфным локусам гена N-ацетилтрансферазы-2 – rs1208 NAT2^{Lys268Arg}(A803G), rs1799930 NAT2^{Arg197Gln}(G590A) и rs1799929 NAT2^{Leu161Leu}(C481T) с помощью коммерческих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва) методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft® Excel®, версия 14.4.6 (141106), Statistica 6.0, InStatII, SPSS. Относительный риск по конкретному признаку вычисляли как соотношение шансов (OR = odds ratio). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

В соответствии с результатами генотипирования обследованных лиц с МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ распределение частот генотипов почти всех тестируемых полиморфных локусов гена NAT2 не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга (табл. 1), что является показателем точности генотипирования и эффективности выбранных маркеров [8]. В когорте всех пациентов с МЛУ-ТБ (*n* = 47) обнаружена частая встречаемость дикого генотипа NAT2^{Arg197Arg}(G590G): более половины из них (*n* = 31; 66,0%) являлись его носителями, и наблюдалось отличие от указанного равновесия по локусу NAT2^{Arg197Gln}(G590A) (табл. 1). Несоответствие частот генотипов данного локуса равновесию Харди – Вайнберга подтвердилось в подгруппе пациентов с первичной МЛУ-ТБ (*n* = 33): носительство дикого генотипа NAT2^{Arg197Arg}(G590G) выявлено у 20 человек, гетерози-

Таблица 1. Частоты генотипов/аллелей генных полиморфизмов NAT2^{Lys268Arg}(A803G), NAT2^{Arg197Gln}(G590A) и NAT2^{Leu161Leu}(C481T) у пациентов с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ или ЛЧ-ТБ

Table 1. Genotype/allele frequencies of NAT2^{Lys268Arg}(A803G), NAT2^{Arg197Gln}(G590A), and NAT2^{Leu161Leu}(C481T) gene polymorphisms in patients with HIV infection and MDR TB or DS TB

Генотипы/аллели	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ
	1	2
	Локус NAT2 ^{Lys268Arg} (A803G)	
NAT2 ^{Lys268Lys} (A803A)	*25 (53,2%)	9 (39,1%)
NAT2 ^{Lys268Arg} (A803G)	17 (36,2%)	12 (52,2%)
NAT2 ^{Arg268Arg} (G803G)	5 (10,6%)	2 (8,7%)
NAT2 ^{Lys268} (A803)	67 (71,3%)	30 (65,2%)
NAT2 ^{Arg268} (G803G)	27 (28,7%)	16 (34,8%)
**	$\chi^2 = 0,64, p = 0,42$	$\chi^2 = 0,15, p = 0,70$
	Локус NAT2 ^{Arg197Gln} (G590A)	
NAT2 ^{Arg197Arg} (G590G)	31 (66,0%) $p_2 = 0,02$ OR = 3,63 [1,27-10,37]	8 (34,8%) $p_1 = 0,02$ OR = 0,28 [0,10-0,79]
NAT2 ^{Arg197Gln} (G590A)	11 (23,4%) $p_2 = 0,03$ OR = 0,28 [0,10-0,81]	12 (52,2%) $p_1 = 0,03$ OR = 3,57 [1,24-10,32]
NAT2 ^{Gln197Gln} (A590A)	5 (10,6%)	3 (13,0%)
NAT2 ^{Arg197} (G590G)	73 (77,7%) $p_2 = 0,05$ OR = 2,24 [1,04-4,81]	28 (60,9%) $p_1 = 0,05$ OR = 0,45 [0,21-0,96]
NAT2 ^{Gln197} (G590A)	21 (22,3%) $p_2 = 0,05$ OR = 0,45 [0,21-0,96]	18 (39,1%) $p_1 = 0,05$ OR = 2,24 [1,04-4,81]
**	$\chi^2 = 4,98, p = 0,03$	$\chi^2 = 0,21, p = 0,65$
	Локус NAT2 ^{Leu161Leu} (C481T)	
NAT2 ^{Leu161Leu} (C481C)	19 (43,2%)	8 (36,4%)
NAT2 ^{Leu161Leu} (C481T)	19 (43,2%)	12 (54,5%)
NAT2 ^{Leu161Leu} (T481T)	6 (13,6%)	2 (9,1%)
NAT2 ^{Leu161} (481C)	57 (64,8%)	28 (63,6%)
NAT2 ^{Leu161} (481T)	31 (35,2%)	16 (36,4%)
**	$\chi^2 = 0,13, p = 0,72$	$\chi^2 = 0,70, p = 0,40$

Примечание: здесь и в табл. 2 представлено число вариантов генотипов/аллелей в абсолютном (*) и в относительном (круглые скобки) значениях; ** – критерии соответствия равновесию Харди – Вайнберга, в квадратных скобках – доверительный интервал OR

готного $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ – у 8 человек и мутантного $NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$ – у 5 пациентов ($\chi^2 = 4,99$, $p = 0,025$), что может быть объяснено небольшой выборкой. Среди пациентов с приобретенной МЛУ ($n = 14$) дикий генотип $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ имели 11 человек (10 – с хроническим течением заболевания, 1 – с рецидивом), гетерозиготный – 3 пациента, мутантный не обнаружен, выявлено соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,20$, $p = 0,653$). В когорте пациентов с ЛЧ-ТБ обнаружено носительство дикого генотипа $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ у 8 человек, гетерозиготного $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ – у 12 человек и мутантного $NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$ – у 3 пациентов, так что распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,21$, $p = 0,65$). Среди 8 пациентов с ЛЧ-ТБ и диким генотипом $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ было 7 впервые выявленных и 1 пациент с хроническим течением туберкулеза.

Выявлена высокая вероятность носительства дикого генотипа $NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$ и аллеля $NAT2^{Arg197(G590G)}$ при МЛУ-ТБ ($OR = 3,63$, $p = 0,02$ и $OR = 2,24$, $p = 0,05$ соответственно) и низкая – при ЛЧ-ТБ ($OR = 0,28$, $p = 0,02$ и $OR = 0,45$, $p = 0,05$ соответственно).

Различий частот генотипов по локусу $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ при разных видах МЛУ МБТ (первичная и приобретенная) не выявлено ($p > 0,05$). Вероятность обнаружения гетерозиготного вари-

анта $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ в целом при МЛУ-ТБ была низкой ($OR = 0,28$, $p = 0,03$), в том числе статистически значимо ниже при первичной МЛУ ($OR = 0,30$, $p = 0,05$), т. е. гетерозиготный генотип может быть протективным вариантом, ассоциированным с ЛЧ-ТБ ($OR = 3,57$, $p = 0,03$).

По двум другим полиморфизмам $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$ и $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ различий в частотах распределения аллелей и генотипов между когортами пациентов с МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ не обнаружено.

Результаты анализа носительства сочетаний тестируемых генотипов у обследуемых пациентов представлены в табл. 2. Сочетание вариантов локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ выявлено у 45 пациентов с МЛУ-ТБ. Из них у 15 (33,3%) больных встречалось сочетание диких генотипов $NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$. Среди пациентов с ЛЧ-ТБ такое сочетание выявлено всего лишь у 1 (4,3%) из 23 больных. Таким образом, обнаружен 11-кратный риск выявления носительства данного сочетания при МЛУ-ТБ и, соответственно, очень низкая вероятность его выявления при ЛЧ-ТБ.

Сочетание вариантов локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ было найдено у 65 обследованных больных, в том числе у 43 пациентов с МЛУ-ТБ и у 22 пациентов с ЛЧ-ТБ. Из них носительство сочетания диких генотипов $NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$ выявлено у 8 пациентов с МЛУ-ТБ и не найдено среди паци-

Таблица 2. Частоты сочетаний генных полиморфизмов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$, $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$ и $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ или ЛЧ-ТБ

Table 2. Frequencies of combinations of $NAT2^{Lys268Arg(A803G)}$, $NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$, and $NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$ gene polymorphisms in patients with HIV infection and MDR TB or DS TB

Сочетания генотипов	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ
	1	2
Сочетания локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$		
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	*15 (33,3%) $p_2 = 0,01$ $OR = 11,0$ [1,35-89,67]	1 (4,3%) $p_1 = 0,01$ $OR = 0,09$ [0,01-0,74]
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	4 (8,9%)	6 (26,1%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	4 (8,9%)	2 (8,7%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	12 (26,7%)	5 (21,8%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	5 (11,1%)	6 (26,1%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	1 (4,3%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	3 (6,7%)	2 (8,7%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	2 (4,4%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	0
Сочетания локусов $NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$		
$NAT2^{Leu161Leu(C481C)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	9 (20,5%)	0
$NAT2^{Leu161Leu(C481C)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	5 (11,4%)	6 (27,3%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481C)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	5 (11,4%)	2 (9,1%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	13 (29,5%)	5 (22,7%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	6 (13,6%)	6 (27,3%)
$NAT2^{Leu161Leu(C481T)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	1 (4,5%)
$NAT2^{Leu161Leu(T481T)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)}$	6 (13,6%)	2 (9,1%)
$NAT2^{Leu161Leu(T481T)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)}$	0	0
$NAT2^{Leu161Leu(T481T)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)}$	0	0

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Сочетания генотипов	МЛУ-ТБ	ЛЧ-ТБ
	1	2
Сочетания локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$		
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	17 (39,6%)	7 (32,0%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	3 (7,0%)	2 (9,0%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	1 (4,5%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	15 (34,9%)	9 (41,0%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	2 (4,6%)	1 (4,5%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	1 (2,3%)	1 (4,5%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	3 (7,0%)	1 (4,5%)
Сочетания локусов $NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$		
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	8 (18,6%) $p_2 = 0,04$ OR = 10,78 [0,59-196,09]	0 $p_1 = 0,04$ OR = 0,09 [0,01-1,69]
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	3 (7,0%)	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	4 (9,3%)	5 (22,6%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	5 (11,6%)	2 (9,1%)
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	10 (23,4%)	3 (13,5%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	2 (4,6%)	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	5 (11,6%)	5 (22,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Lys268Arg(A803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	1 (4,6%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	3 (7,0%)	1 (4,6%)
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	1 (2,3%)	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Arg197Gln(G590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481T)}$	0	0
$NAT2^{Arg268Arg(G803G)} \times NAT2^{Gln197Gln(A590A)} \times NAT2^{Leu161Leu(T481T)}$	0	0

ентов с ЛЧ-ТБ, вероятность обнаружения такого сочетания при МЛУ-ТБ была также существенной (OR = 10,78, $p = 0,04$).
В исследуемой выборке преобладали больные ВИЧ-инфекцией с впервые установленным диагнозом туберкулеза – 77,1% ($n = 54$), доля пациентов с рецидивами и хроническим течением туберкулеза составила 22,9% ($n = 16$). При ЛЧ-ТБ ($n = 23$) впервые выявленных случаев туберкулеза было 91,3% ($n = 21$), случаев повторного

лечения – 8,7% ($n = 2$). Среди всех пациентов с МЛУ-ТБ ($n = 47$) доля заболевших туберкулезом впервые составила 70,2% ($n = 33$), доля случаев повторного лечения – 29,8% ($n = 14$). При этом 5 (35,7%) из 14 пациентов с повторным лечением МЛУ-ТБ являлись носителями сочетания диких генотипов $NAT2^{Lys268Lys(A803A)} \times NAT2^{Arg197Arg(G590G)} \times NAT2^{Leu161Leu(C481C)}$. Такое сочетание выявлено только у 3 (9,1%) из числа больных с впервые установленным МЛУ-ТБ ($n = 33$). На основании этих данных

можно заключить, что риск выявления носительства сочетания трех исследованных диких генотипов гена *NAT2* при туберкулезе с приобретенной МЛУ МБТ в сравнении с первичной МЛУ МБТ оказался высоким как среди всех случаев установленной МЛУ ($n = 43$, OR = 6,67 [1,28-34,86], $p = 0,0277$), так и во всей выборке генотипированных по трем локусам *NAT2* больных ($n = 65$, OR = 11,91 [2,32-61,11], $p = 0,0039$).

Соответственно, при первичной МЛУ МБТ риск носительства сочетания диких генотипов оказался низким относительно носителей всех других комбинаций исследуемых генотипов как в группе пациентов с МЛУ-ТБ ($n = 43$, OR = 0,16 [0,03-0,81], $p = 0,0309$), так и во всей обследованной выборке больных ($n = 65$, OR = 0,09 [0,02-0,44], $p = 0,0042$).

Таким образом, в исследуемой нами выборке больных коинфекцией ТБ/ВИЧ-и носительство сочетания диких генотипов *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)} × *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} × *NAT2*^{Leu161Leu(C481C)} наблюдалось

только у больных с МЛУ-ТБ (в сравнении с больными с ЛЧ-ТБ), при этом более половины этих пациентов имели хроническое течение ТБ. Полученные результаты соотносятся с данными, опубликованными R. Yuliwulandari et al. [20], и позволяют предполагать, что носительство определенного сочетания диких генотипов гена *NAT2* связано с формированием неблагоприятного генетического фона, способствующего развитию МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение

Результаты генотипирования пациентов с коинфекцией ВИЧ-и/ТБ по полиморфным локусам rs1208, rs1799930 и rs1799929 гена *NAT2* показали, что случаи туберкулеза с приобретенной МЛУ МБТ ассоциированы с носительством сочетания диких генотипов *NAT2*^{Lys268Lys(A803A)} × *NAT2*^{Arg197Arg(G590G)} × *NAT2*^{Leu161Leu(C481C)}.

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., Ворони Е. Е., Покровский В. В., Аксенова В. А., Багдасарян Т. Р., Барышникова Л. А., Валиев Р. Ш., Викторова И. Б., Загдын З. М., Зимина В. Н., Казимирова Н. Е., Карпина Н. Л., Каюкова С. И., Клевко Н. И., Конончук О. Н., Кравченко А. В., Ларионова Е. Е., Марьяндышев А. О., Михайловский А. М., Морозова Т. И., Охтыркина В. В., Пантелеев А. М., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Сеницын М. В., Скорняков С. Н., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э., Юрин О. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М., 2016. - 42 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf.
2. 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 туберкулеза. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. - М., 2020. - 152 с.
3. Качанова А. А., Пименова Ю. А., Шуев Г. Н., Акмалова К. А., Созаева Ж. А., Краснова Н. М., Гришина Е. А., Сычев Д. А. Изучение влияния полиморфных маркеров гена *NAT2* на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2021. - Т. 9, № 1. - С. 25-33.
4. Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. - Т. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 25-32.
5. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Попов С. А., Журавлев В. Ю., Пузанов В. А., Марьяндышев А. О., Вахрушева Д. В., Кравченко М. А., Сафонова С. Г., Васильева И. А., Эргешов А. Э. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. - М., 2014. - 36 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf.
7. Юнусбаева М. М., Бородин Л. Я., Билалов Ф. С., Шарипов Р. А., Насибуллин Т. Р., Юнусбаев Б. Б. Эффективность лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у пациентов с разным генотипом по генам

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Voronin E.E., Pokrovskiy V.V., Aksenova V.A., Bagdasaryan T.R., Baryshnikova L.A., Valiev R.Sh., Viktorova I.B., Zagdyn Z.M., Zimina V.N., Kazimirova N.E., Karpina N.L., Kayukova S.I., Klevno N.I., Kononchuk O.N., Kravchenko A.V., Larionova E.E., Maryandyshev A.O., Mikhaylovskiy A.M., Morozova T.I., Okhtyarkina V.V., Panteleev A.M., Samoylova A.G., Sevastyanova E.V., Sinitsyn M.V., Skorniyakov S.N., Stakhanov V.A., Chernousova L.N., Ergeshov A.E., Yurin O.G. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2016, 42 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf.
2. 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 tuberkuleza: 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.
3. Kachanova A.A., Pimenova Yu.A., Shuev G.N., Akmalova K.A., Sozaeva Zh.A., Krasnova N.M., Grishina E.A., Sychev D.A. The influence of polymorphic markers of the *NAT2* gene on the risk of adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis treated with isoniazid and rifampicin. *Bezopasnost i Risk Farmakoterapii*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 25-33. (In Russ.)
4. Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 25-32. (In Russ.)
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Copenhagen, Regional Office for Europe, WHO, 2019, License CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)
6. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Popov S.A., Zhuravlev V.Yu., Puzanov V.A., Maryandyshev A.O., Vakhrusheva D.V., Kravchenko M.A., Safonova S.G., Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2014, 36 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf.
7. Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Bilalov F.S., Sharipov R.A., Nasibullin T.R., Yunusbaev B.B. Efficacy of treatment of extensive drug resistant tuberculosis

- ферментов биотрансформации CYP2B6 и NAT2 // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 6. - С. 40-46.
8. Cobat A., Orlova M., Alcais A., Schurr E. Genetics of susceptibility and resistance to infection // *Methods in Microbiology*. - 2010. - № 37. - P. 67-99. Doi:10.1016/s0580-9517(10)37004-8.
9. Cohn J.A. HIV-1 infection in injection drug users // *Infect. Dis. Clin. North Am.* - 2002. - № 16. - P. 745-770. DOI: 10.1016/s0891-5520(02)00012-0.
10. Conaty S.J., Hayward A.C., Story A., Glynn J.R., Drobinewski F.A., Watson J.M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance // *Epidemiol. Infect.* - 2004. - Vol. 132, № 6. - P. 1099-1108. DOI: 10.1017/S0950268804002869.
11. Gurumurthy P., Ramachandran G., Hemanth Kumar A.K., Rajasekaran S., Padmapriyadarsini C., Swaminathan S., Bhagavathy S., Venkatesan P., Sekar L., Mahilmaran A., Ravichandran N., Paramesh P. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2004. - Vol. 48, № 11. - P. 4473-4475. DOI:10.1128/AAC.48.11.4473-4475.2004. PMID: 15504887; PMCID: PMC525439.
12. Kawai V., Soto G., Gilman R.H., Bautista C.T., Caviedes L., Huaroto L., Ticona E., Ortiz J., Tovar M., Chavez V., Rodriguez R., Escombe A.R., Evans C.A. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2006. - Vol. 75, № 6. - P. 1027-1033.
13. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A., Scheidel B., Jakob V., Rodamer M., Cascorbi I., Doroshenko O., Sörgel F., Fuhr U. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - Vol. 49, № 5. - P. 1733-1738. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1733-1738.2005.
14. Miyahara R., Yanai H., Mahasirimongkol S., Toyo-Oka L., Tokunaga K. Determinants of TB related death from tuberculosis patients in the Northern Thailand // *Rus. J. Infect. Immun.* - 2018. - Vol. 8, № 4. - P. 574. DOI:10.15789/2220-7619-2018-4-6.32.
15. Mthiyane T., Millard J., Adamson J. et al. N-acetyltransferase 2 genotypes among zulu-speaking south africans and isoniazid and N-acetyl-isoniazid pharmacokinetics during antituberculosis treatment // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2020. - Vol. 64, № 4. - P. e02376-19. Published 2020 Mar 24. DOI:10.1128/AAC.02376-19.
16. Patel K.B., Belmonte R., Crowe H.M. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 332, № 5. - P. 336-337. DOI: 10.1056/NEJM199502023320518.
17. Sahai J., Gallicano K., Swick L., Tailor S., Garber G., Seguin I., Oliveras L., Walker S., Rachlis A., Cameron D.W. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV-infection // *Ann. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 127, № 4. - P. 289-293. DOI: 10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00006.
18. Van Oosterhout J.J., Dzinjalama F.K., Dimba A., Waterhouse D., Davies G., Zijlstra E.E., Molyneux M.E., Molyneux E.M., Ward S. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59, № 10. - P. 6175-6180. DOI:10.1128/AAC.01193-15.
19. Wells C.D., Cegielski J.P., Nelson L.J., Laserson K.F., Holtz T.H., Finlay A., Castro K.G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm // *J. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 196, № 1. - P. 86-107. DOI: 10.1086/518665.
20. Yuliwulandari R., Prayuni K., Razari I., Susilowati R.W., Zulhamidah Y., Soedarsono S., Sofro A.S.M., Tokunaga K. Genetic characterization of N-acetyltransferase 2 variants in acquired multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia // *Pharmacogenomics*. - 2021. - Vol. 22, № 3. - P. 157-163. DOI: 10.2217/pgs-2020-0163. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399479.
- in patients with different genotypes in the biotransformation enzyme genes of CYP2B6 and NAT2. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 6, pp. 40-46. (In Russ.)
8. Cobat A., Orlova M., Alcais A., Schurr E. Genetics of susceptibility and resistance to infection. *Methods in Microbiology*, 2010, no. 37, pp. 67-99. doi:10.1016/s0580-9517(10)37004-8.
9. Cohn J.A. HIV-1 infection in injection drug users. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2002, no. 16, pp. 745-770. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00012-0.
10. Conaty S.J., Hayward A.C., Story A., Glynn J.R., Drobinewski F.A., Watson J.M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.*, 2004, vol. 132, no. 6, pp. 1099-1108. doi: 10.1017/S0950268804002869.
11. Gurumurthy P., Ramachandran G., Hemanth Kumar A.K., Rajasekaran S., Padmapriyadarsini C., Swaminathan S., Bhagavathy S., Venkatesan P., Sekar L., Mahilmaran A., Ravichandran N., Paramesh P. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, vol. 48, no. 11, pp. 4473-4475. doi:10.1128/AAC.48.11.4473-4475.2004. PMID: 15504887, PMCID: PMC525439.
12. Kawai V., Soto G., Gilman R.H., Bautista C.T., Caviedes L., Huaroto L., Ticona E., Ortiz J., Tovar M., Chavez V., Rodriguez R., Escombe A.R., Evans C.A. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006, vol. 75, no. 6, pp. 1027-1033.
13. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A., Scheidel B., Jakob V., Rodamer M., Cascorbi I., Doroshenko O., Sörgel F., Fuhr U. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses?. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 5, pp. 1733-1738. doi: 10.1128/AAC.49.5.1733-1738.2005.
14. Miyahara R., Yanai H., Mahasirimongkol S., Toyo-Oka L., Tokunaga K. Determinants of TB related death from tuberculosis patients in the Northern Thailand. *Rus. J. Infect. Immun.*, 2018, vol. 8, no. 4, pp. 574. doi:10.15789/2220-7619-2018-4-6.32.
15. Mthiyane T., Millard J., Adamson J. et al. N-acetyltransferase 2 genotypes among zulu-speaking south africans and isoniazid and N-acetyl-isoniazid pharmacokinetics during antituberculosis treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 4, pp. e02376-19. Published 2020 Mar 24. doi:10.1128/AAC.02376-19.
16. Patel K.B., Belmonte R., Crowe H.M. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 332, no. 5, pp. 336-337. doi: 10.1056/NEJM199502023320518.
17. Sahai J., Gallicano K., Swick L., Tailor S., Garber G., Seguin I., Oliveras L., Walker S., Rachlis A., Cameron D.W. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV-infection. *Ann. Intern. Med.*, 1997, vol. 127, no. 4, pp. 289-293. doi: 10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00006.
18. Van Oosterhout J.J., Dzinjalama F.K., Dimba A., Waterhouse D., Davies G., Zijlstra E.E., Molyneux M.E., Molyneux E.M., Ward S. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in HIV-positive and HIV-negative adults in Malawi. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 10, pp. 6175-6180. doi:10.1128/AAC.01193-15.
19. Wells C.D., Cegielski J.P., Nelson L.J., Laserson K.F., Holtz T.H., Finlay A., Castro K.G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, no. 1, pp. 86-107. doi: 10.1086/518665.
20. Yuliwulandari R., Prayuni K., Razari I., Susilowati R.W., Zulhamidah Y., Soedarsono S., Sofro A.S.M., Tokunaga K. Genetic characterization of N-acetyltransferase 2 variants in acquired multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia. *Pharmacogenomics*, 2021, vol. 22, no. 3, pp. 157-163. doi: 10.2217/pgs-2020-0163. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399479.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк,
просп. Строителей, д. 5.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novokuznetsk State Institute
for Doctors' Professional Development –
Branch of Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk,
Kemerovo Region, 654005.

Мальцева Нина Васильевна

доктор биологических наук,
заведующая научно-исследовательской лабораторией
молекулярной биологии.

Тел.: 8 (3843) 45-56-41.

E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Викторова Ирина Борисовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.

Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.

E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Казанцева Ольга Михайловна

младший научный сотрудник научно-исследовательской
лаборатории молекулярной биологии.

Тел.: 8 (3843) 45-56-41.

E-mail: Lelya.kazantseva.94@mail.ru

Ханин Аркадий Лейбович

кандидат медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.

E-mail: prof.khanin@yandex.ru

Nina V. Maltseva

Doctor of Biological Sciences,
Head of Molecular Biology
Research Laboratory.

Phone: +7 (3843) 45-56-41.

Email: ninamaltseva2015@mail.ru

Irina B. Viktorova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.

Phone/Fax: +7 (3843) 45-42-19.

Email: irinaviktoroff@mail.ru

Olga M. Kazantseva

Junior Researcher of Molecular Biology
Research Laboratory.

Phone: +7 (3843) 45-56-41.

Email: Lelya.kazantseva.94@mail.ru

Arkadiy L. Khanin

Candidate of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.

Phone/Fax: +7 (3843) 45-42-19.

Email: prof.khanin@yandex.ru

Поступила 3.03.2021

Submitted as of 3.03.2021



Новый аттенуированный штамм *Mycobacterium tuberculosis* BN. Характеристика, вакцинные свойства

Б. В. НИКОНЕНКО¹, Т. Л. АЖИКИНА², А. С. ГРИГОРОВ², И. А. ЛИНГЕ¹, Н. Н. ЛОГУНОВА¹, С. И. КАЮКОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

²ФГБНУ «Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: получить живой аттенуированный штамм и исследовать его свойства путем многократных пересевов вирулентного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Материалы и методы. Исходный вирулентный штамм H37Rv последовательно пересевали 70 раз на жидкой среде 7H9. Изучали генетические свойства нового штамма, степень авирулентности и вакцинные свойства.

Результаты. Микобактерии нового штамма *Mtb*BN утратили вирулентность по отношению к инбредным мышам. С помощью метода полногеномного секвенирования выявлено восемь мутаций: однонуклеотидных вставок и делеций (in/del), различающих штаммы *Mtb*BN и H37Rv. Штамм *Mtb*BN проявил вакцинный потенциал на уровне БЦЖ. Кроме того, в некоторых генетических моделях аттенуированный штамм высокоэффективно защищал инбредных мышей при заражении *Mtb* H37Rv в отличие от БЦЖ.

Ключевые слова: аттенуированный штамм, вирулентный штамм H37Rv, вакцинные свойства

Для цитирования: Никоненко Б. В., Ажикина Т. Л., Григоров А. С., Линге И. А., Логунова Н. Н., Каюкова С. И. Новый аттенуированный штамм *Mycobacterium tuberculosis* BN. Характеристика, вакцинные свойства // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 60-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-60-65>

The New Attenuated Strain of *Mycobacterium Tuberculosis* BN. Characteristics and Vaccine Properties

B. V. NIKONENKO¹, T. L. AZHIKINA², A. S. GRIGOROV², I. A. LINGE¹, N. N. LOGUNOVA¹, S. I. KAYUKOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to obtain a live attenuated strain and investigate its properties by multiple cultures of the virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Subjects and Methods. The original virulent strain H37Rv was subcultured 70 times in 7H9 liquid medium. Genetic properties of the new strain, degree of avirulence, and vaccine properties were studied.

Results. Mycobacteria of the new strain *Mtb*BN lost their virulence to inbred mice. Eight mutations were identified by whole genome sequencing: single nucleotide insertions and deletions (in/del) distinguishing the *Mtb*BN and H37Rv strains. The *Mtb*BN strain demonstrated vaccine potential at the BCG level. Additionally, in some genetic models, the attenuated strain was highly effective in protecting inbred mice when infected with *Mtb* H37Rv as opposed to BCG.

Key words: attenuated strain, virulent H37Rv strain, vaccine properties

For citations: Nikonenko B.V., Azhikina T.L., Grigorov A.S., Linde I.A., Logunova N.N., Kayukova S.I. The new attenuated strain of *Mycobacterium tuberculosis* BN. Characteristics and vaccine properties. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 60-65. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-60-65>

Для корреспонденции:

Никоненко Борис Владимирович
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

Correspondence:

Boris V. Nikonenko
Email: boris.nikonenko52@gmail.com

Создание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с новыми генетическими свойствами является актуальной задачей для исследования механизмов взаимодействия в системе патоген – макроорганизм, факторов вирулентности микобактерии, развития лекарственной устойчивости, выявления структур *M. tuberculosis*, обладающих вакцинными свойствами.

Измененные микобактерии (ослабленные, мутантные, с вставками или делециями тех или иных генов и т. д.) являются инструментом с широкими возможностями. С их помощью возможно исследовать взаимодействие между патогеном и хозяином, механизмы формирования dormantных форм ми-

кобактерий при латентном туберкулезе и его реактивации [11, 12], формирования лекарственной устойчивости [6, 8]. Кроме того, такие штаммы могут в перспективе стать основой вакцин-кандидатов.

В настоящее время вакцина Кальметта – Герена (БЦЖ), приготовленная из *Mycobacterium bovis*, остается единственной официально одобренной для вакцинации людей от туберкулеза. Известно, что эффективность противотуберкулезной вакцинации БЦЖ неоднозначна и зависит от ряда факторов, в первую очередь от генетики хозяина [1, 13]. Первая попытка вакцинации человека от туберкулеза вакциной БЦЖ была предпринята в 1921 г. БЦЖ была получена в результате пассирования вирулентных

M. bovis in vitro на картофельной среде (с добавлением бычьей желчи и глицерина для предотвращения скопления бактерий) в течение 13 лет (1908-1921).

Ранее предпринимались неоднократные попытки улучшить существующие субштаммы БЦЖ с помощью генетических манипуляций, которые включают в себя как вставку генов из *M. tuberculosis*, так и нарушение работы генов БЦЖ, потенциально мешающих эффективности вакцинации [2, 3, 7]. Различными исследователями продемонстрировано, что *M. bovis* BCG не имеет множества генов, присутствующих в *M. tuberculosis*. Многие из них не только играют важную роль в вирулентности, но и кодируют иммунодоминантные белки, такие как члены системы секреции ESX-1, отсутствующие во всех штаммах БЦЖ за счет делеции области RD1 [5].

Цель работы: создать новый штамм *M. tuberculosis* с использованием подходов Calmette – Guérin (приготовление BCG из штамма ослабленной живой *Mycobacterium bovis*, выращенной в искусственной среде и утратившей вирулентность для человека).

Материалы и методы

Приготовление нового штамма. Новый штамм приготовлен из вирулентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv. Исходно 0,25 мл микобактериальной суспензии (10^4 КОЕ/мл) вносили в 50 мл среды 7H9, культивировали в шейкере при температуре 37°C в течение 2-3 нед. до появления мутности. После чего снова 0,25 мл микобактериальной суспензии переносили в 50 мл среды 7H9. Всего таких пассажей 70. Образцы каждого пересева проверяли на контаминацию и хранили при -80°C. Новая культура обозначена как *M. tuberculosis* BN (Boris Nikonenko).

Бактериальную культуру для выделения ДНК *M. tuberculosis* BN выращивали из размороженного образца в 50 мл жидкой среды Дюбо в течение 2 нед. до оптической плотности ~ 0,6. ДНК выделяли способом, приведенным в [4]. Бактерии осаждали центрифугированием (10 мин при 2 000 об/мин). Осадок ресуспендировали в буфере TE и разрушали путем взбивания шариками из диоксида циркония 0,1 мм (BioSpec products, США) в Bead Beater в течение 1,5 мин. Добавляли протеиназу К до конечной концентрации 10 мкг/мл, реакционную смесь инкубировали 3 ч при 55°C. Геномную ДНК экстрагировали фенолом при pH 8,0 и осаждали этанолом.

Секвенирование генома. Полногеномное секвенирование выполняли на NovaSeq 6000 Illumina. Библиотеку с парными концами (2 × 100 п. н.) получали с использованием набора для построения гипербиблиотеки, Кара Biosystems (Roche, США). Чтения были согласованы с эталонным геномом (NCBI Accession AL123456.3) с помощью Snippy (v.4.3) для обнаружения SNP с настройками по умолчанию. Гены PE/PPE исключены из анализа из-за очень высокого сходства последовательностей. Необработанные данные секвенирования можно

найти под номером доступа SRR13628039 в архиве чтения последовательности (NCBI).

ПЦР-проверка SNP. Амплификацию фрагментов ДНК проводили с помощью набора Encyclo polymerase (Евроген, Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) выполняли в реакционном объеме 25 мкл, содержащем геномную ДНК (10 нг), буфер Encyclo, 0,25 мкМ dNTP, 0,5 мкМ каждого из двух праймеров (перечисленных в таблице S1) и 1 ед. ДНК-полимеразы Encyclo. Условия цикла следующие: нагрев при 95°C в течение 3 мин, затем 30 циклов – 95°C в течение 20 с, отжиг при 60°C в течение 30 с; удлинение при 72°C в течение 30 с. Продукты реакции очищали с помощью набора Monarch PCR & DNA Cleanup Kit (NEB, США). Продукты ПЦР секвенировали с помощью капиллярных методов Сэнгера на Applied Biosystems ABI 3900 (Applied Biosystems, США) и сравнивали с геномом H37Rv.

Мыши. Мышей инбредных линий I/StSnEgYCit (I/St), C57BL/6JCit (B6) и BALB/cJYCit (BALB/c) разводили и содержали в обычных, без SPF, условиях питомника животных Центрального НИИ туберкулеза (Москва, Россия) в соответствии с инструкциями Минздрава России № 755. Воду и корм предоставляли без ограничений. Во всех типах экспериментов использовали самок мышей в возрасте от 2 до 2,5 мес. Соответствующих по возрасту интактных мышей использовали в качестве контроля для сравнения фенотипов иммунного ответа с мышами, вакцинированными за 6 нед. до оценки фенотипа.

Вакцинация и заражение *M. tuberculosis* BN, *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis*. Для заражения мышей микобактериальную суспензию вводили в указанных дозах через латеральную хвостовую вену в 0,25 мл PBS, содержащего 0,05% Tween 80. Для вакцинации микобактериальную суспензию вводили либо подкожно, либо внутривенно. Смертность зараженных мышей отслеживали ежедневно, начиная с 1-й недели после инфицирования. Для оценки количества КОЕ легкие и селезенку мышей гомогенизировали в 2,0 мл стерильного физиологического раствора; 10-кратные серийные разведения высевали на агар Дюбо (Difco) и инкубировали при 37°C в течение 20-22 дней. Для построения гистограмм выживаемости зараженных мышей использовали программу GraphPadPrism. Для обработки полученных количественных данных использовали методы вариационной статистики ANOVA и тест Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты

Изменения генома. Чтобы оценить геномные различия, которые, возможно, имели место у микобактерий H37Rv во время нескольких пассажей *in vitro* и были ответственны за потерю вирулентности, мы выполнили полногеномное секвени-

рование (WGS) штамма BN. Полученные считывания сравнивали с исходным штаммом H37Rv (NCBI Accession AL123456.3), поскольку родительский образец H37Rv был получен из Института Па-

стера (Париж) за год до публикации его геномной последовательности [13]. Полный список геномных различий между штаммами BN и H37Rv представлен в таблице.

Таблица. Уникальные in/dels в штамме *M. tuberculosis* BN
Table. Unique in/dels in the *M. tuberculosis* BN strain

Координаты SNP	Локус_TAG	Ген	Изменение оснований	Продукт	Тип	Позиция мутированного остатка AA
100699	Rv0092	ctpA	GC/G	АТФаза CtpA катионного транспортера Р-типа	Сдвиг рамки	40/761
234477	Rv0197		T/G	Возможно оксидоредуктаза	Остановка прироста Tug749	749/762
1010204	Rv0907		C/CG	Консервированный белок	Сдвиг рамки	24/532
1168715	Rv1046c		C/CT	Гипотетический белок	Сдвиг рамки	171/174
1780586	Rv1575		C/CG	Вероятный белок fара PhiRv1	Сдвиг рамки	130/166
3007446	Rv2690c		C/CT	Вероятный консервированный интегральный мембранный белок, богатый аланином, валином и лейцином	Сдвиг рамки	588/657
3257576	Rv2933	ppsC	TC/T	Синтез фенолптиоцерина с поликетидсинтазой I типа PpsC	Сдвиг рамки	632/2188
4095001	Rv3655c		CG/C	Консервированный гипотетический белок	Сдвиг рамки	100/125
4400660	Rv3911	sigM	AC/A	Возможная альтернатива сигма-фактору РНК-полимеразы SigN	Сдвиг рамки	160/222

Восемь однонуклеотидных вставок и делеций (in/del), дифференцирующих штаммы BN и H37Rv в генах Rv0092, Rv0997, Rv1046c, Rv1575, Rv2690c, Rv2933, Rv3655c и Rv3911, привели к сдвигу рамки считывания в соответствующих белках. Для проверки появления in/del в некоторых генах, которые, как показано ранее, влияют на вирулентность и, следовательно, потенциально важны для ослабления штамма BN, геномные области, содержащие гены белков PpsC, CtpA и Rv2690c, были амплифицированы с помощью ПЦР и проанализированы с помощью метода секвенирования по Сэнгеру, которое подтвердило все три мутации (табл.).

Для проверки безопасности (нетоксичности) штамма мышам высокочувствительной линии I/St, мышам с промежуточной восприимчивостью линии BALB/c и резистентным мышам линии C57BL/6 ($n = 5$ в каждой группе) внутривенно вводили по 10^6 КОЕ БЦЖ и *M. tuberculosis* BN. Мышей наблюдали в течение полутора лет. Все мыши прожили этот срок, за исключением одной особи линии C57BL/6, получившей БЦЖ, которая погибла через 8 мес. наблюдения. Таким образом, штамм *M. tuberculosis* BN не обладает вирулентностью в отношении всех использованных линий мышей. Кроме того, изучены гистологические образцы легочной ткани мышей линий I/St и C57BL/6 через 300 дней после внутривенного введения БЦЖ и *M. tuberculosis* BN (рис. 1).

Остаточная вирулентность. Для изучения микобактериальной нагрузки в легких и селезенках мышей линий I/St и C57BL/6 животным вводили внутривенно по 10^6 КОЕ БЦЖ и *M. tuberculosis* BN. Через 300 дней органы извлекали и определяли количество КОЕ.

Легкие мышей линии В6 оказались практически свободными от БЦЖ и BN (< 10 КОЕ/орган), тогда как у восприимчивых к туберкулезу мышей линии I/St наличие микобактерий в легких было очевидным через 10 мес. после инъекции и уровень содержания был значительно выше для штамма BN. Мыши линии В6 лучше контролировали персистенность микобактерий BN в селезенке по сравнению с БЦЖ, и оба штамма аттенуированных микобактерий лучше выживали у чувствительных к туберкулезу мышей линии I/St (рис. 2, 3).

Вакцинные свойства *M. tuberculosis* BN

Мышей линии BALB/c вакцинировали подкожным введением 10^6 КОЕ БЦЖ или *M. tuberculosis* BN. Через 6 нед. заражали внутривенным введением 10^6 КОЕ *M. tuberculosis* H37Rv. В результате оба штамма продемонстрировали одинаковый уровень протекции. Среднее время выживаемости контрольных мышей составило 133 ± 12 дней, вакцинированных БЦЖ – 244 ± 33 дня, штаммом BN – 244 ± 33 дня ($p = 0,002$). Аналогичные результаты с тенденцией большей протективной способности штамма BN получены при внутривенном введении вакцин (рис. 4, 5).

Среднее время выживаемости контрольных мышей составило $116,0 \pm 32,09$ дня, вакцинированных БЦЖ – 184 ± 53 дня, штаммом BN – 250 ± 63 дня ($p = 0,1127$).

Ранее было показано, что вакцина БЦЖ не защищает мышей линии СВА/Н (xid-мутация) от вирулентной инфекции H37Rv, в то время как защищает мышей линии СВА [9, 10]. Мы показали, что вакцинация мышей линии СВА/Н штаммом *Mtb*BN существенно продлевает выживаемость этих животных, тогда как вакцинация БЦЖ оставляет их выживаемость на уровне контроля.

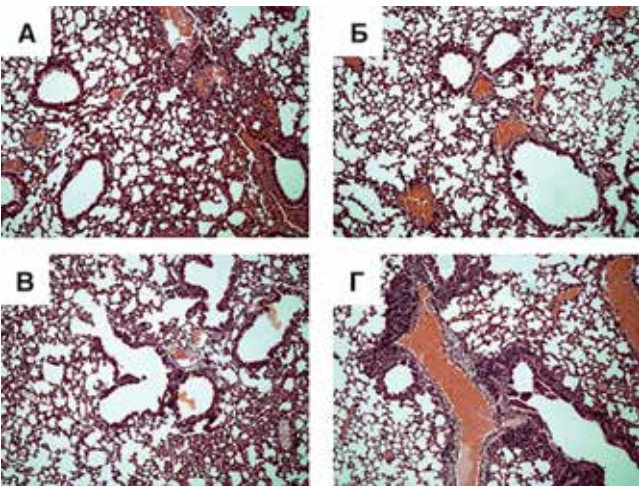


Рис. 1 (А-Г). Легочная патология мышей линий I/St и C57BL/6 через 300 дней после внутривенного введения БЦЖ или MtbBN
А – легкие мышей линии C57BL/6 через 300 дней после введения БЦЖ. Перибронхиальная инфильтрация; Б – легкие мышей линии C57BL/6 через 300 дней после введения MtbBN. Отсутствие инфильтративных изменений; В – легкие мышей линии I/St через 300 дней после введения БЦЖ. Единичные участки перибронхиальной инфильтрации; Г – легкие мышей линии I/St через 300 дней после введения MtbBN. Участки периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации
Fig. 1 (A-G). Pulmonary pathology of the mice of I/St and C57BL/6 lines in 300 days after intravenous BCG or MtbBN administration
А – lungs of C57BL/6 mice in 300 days after BCG administration. Peribronchovascular infiltration; Б – lungs of C57BL/6 mice in 300 days after MtbBN injection. No infiltrative changes; В – lungs of I/St mice in 300 days after BCG administration. Single areas of peribronchovascular infiltration; Г – lungs of I/St mice in 300 days after MtbBN administration. Areas of perivascular and peribronchovascular infiltration

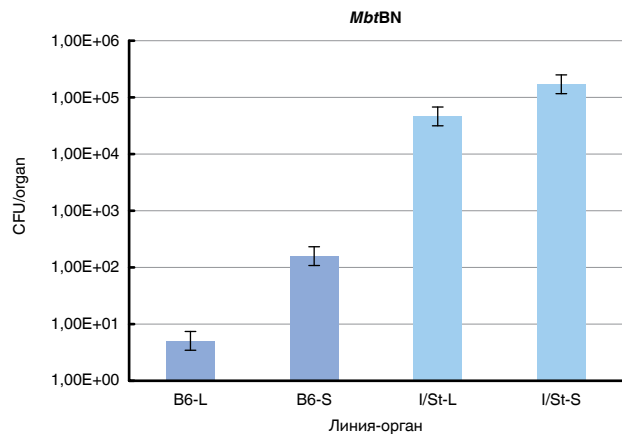


Рис. 2. Микобактериальная нагрузка (КОЕ) MtbBN в органах мышей линий I/St и C57BL/6 через 300 дней после внутривенного введения 10⁶ КОЕ
Fig. 2. The mycobacterial load (CFU) of MtbBN in organs of I/St and C57BL/6 mice in 300 days after intravenous administration of 10⁶ CFU

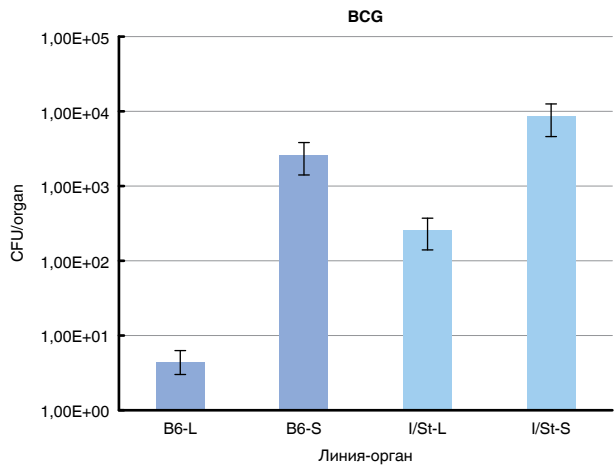


Рис. 3. Микобактериальная нагрузка (КОЕ) БЦЖ в органах мышей линий I/St и C57BL/6 через 300 дней после внутривенного введения 10⁶ КОЕ
Fig. 3. The mycobacterial load (CFU) of BCG in organs of I/St and C57BL/6 mice in 300 days after intravenous administration of 10⁶ CFU

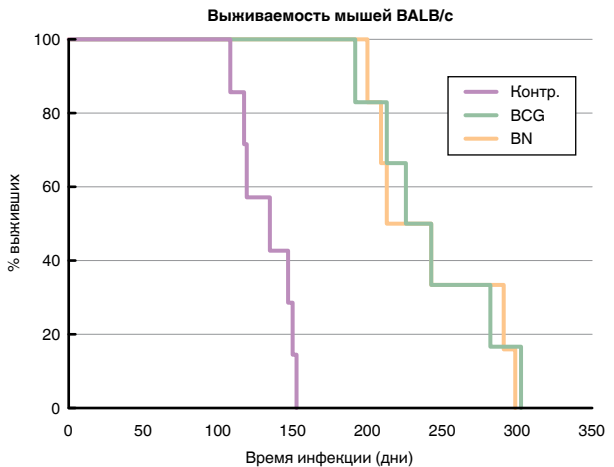


Рис. 4. Выживаемость мышей линии BALB/c, вакцинированных подкожно БЦЖ и MtbBN, зараженных внутривенно Mycobacterium tuberculosis H37Rv
Fig. 4. The survival rate of BALB/c mice vaccinated subcutaneously with BCG and MtbBN and intravenously infected with Mycobacterium tuberculosis H37Rv

Среднее время выживаемости контрольных мышей 115,8 ± 22,9 дня, вакцинированных БЦЖ – 112,4 ± 22,9 дня, штаммом MtbBN – 288 ± 35 дней ($p = 0,0001$) (рис. 6).
Таким образом, был создан новый аттенуированный штамм микобактерий туберкулеза – MtbBN, непатогенный в отношении мышей, обладающий генетическими свойствами, отличными от БЦЖ и исходного штамма H37Rv. MtbBN обладает вакцинным потенциалом, сравнимым с БЦЖ, и обусловлен генетическими структурами, отличными от таковых у БЦЖ.

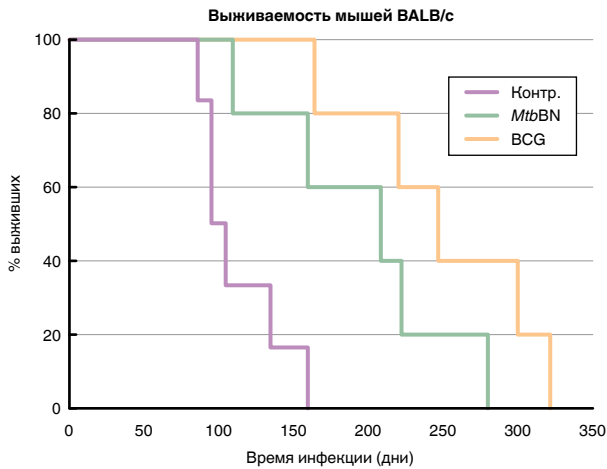


Рис. 5. Выживаемость мышей линии BALB/c, вакцинированных внутривенно БЦЖ и MtbBN, зараженных внутривенно *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

Fig. 5. The survival rate of BALB/c mice vaccinated intravenously with BCG and MtbBN and intravenously infected with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

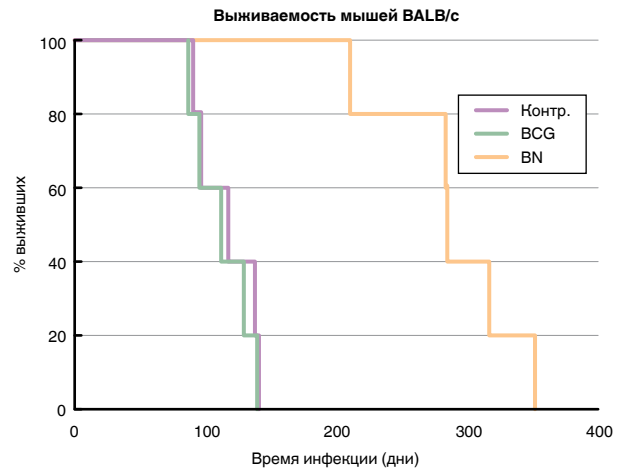


Рис. 6. Выживаемость мышей CBA/N, вакцинированных подкожно БЦЖ и MtbBN, зараженных внутривенно *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

Fig. 6. The survival rate of CBA/N mice vaccinated subcutaneously with BCG and MtbBN and intravenously infected with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

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. Никоненко Б. В., Логунова Н. Н., Стержанова Н. В., Каюкова С. И., Апт А. С. Эффективность вакцинации БЦЖ в зависимости от генетики хозяина // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. – 2021. – Т. 171, № 4. – С. 453-457. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-453-457.
2. Ahn S., Tran V., Leung A., Ng M., Ming Li M., Liu J. Recombinant BCG overexpressing phoP-phoR confers enhanced protection against tuberculosis // Mol. Ther. – 2018. – Vol. 26, № 12. – P. 2863-2874. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.08.023.
3. Andersen P., Kaufmann S. H. Novel vaccination strategies against tuberculosis // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2014. – № 4. – a018523.
4. Belisle J. T., Mahaffey S. B., Hill P. J. Isolation of mycobacterium species genomic DNA. In *Mycobacteria protocols* (pp. 1-12). – 2009. Humana Press, Totowa, NJ.
5. Brosch R., Gordon S. V., Garnier T. et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(13):5596-601. doi: 10.1073/pnas.0700869104.015; 5:15443. doi: 10.1038/srep15443.
6. Campodónico V. L., Rifat D., Chuang Yu.-M., Thomas R. Ioerger T. R., Karakousis P. C. Altered *Mycobacterium tuberculosis* cell wall metabolism and physiology associated with RpoB mutation H526D // Front. Microbiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 494. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00494.
7. Holt D. F., Blazevic A., Abate G., Hanekom W. A., Kaplan G., Soler J. H., Weichold F., Geiter L., Sadoff J. C., Horwits M. A. A new recombinant bacille Calmette-Guérin vaccine safely induces significantly enhanced tuberculosis-specific immunity in human volunteers // J. Infect. Dis. – 2008. – № 198. – P. 1491-1501.
8. Karakousis P. C., Williams E. P., Bishai W. R. Altered expression of isoniazid-regulated genes in drug-treated dormant *Mycobacterium tuberculosis* // J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – Vol. 61, № 2. – P. 323-331. Doi: org/10.1093/jac/dkm485.
9. Kondratieva T. K., Rubakova E. I., Linge I. A., Evstifeev B. V., Majorov K. D., Apt A. S. B cells delay neutrophil migration toward the site of stimulus: tardiness critical for effective bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis infection in mice // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, № 3. – P. 1227-1234. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902011.

REFERENCES

1. Nikonenko B.V., Logunova N.N., Sterzhanova N.V., Kayukova S.I., Apt A.S. BCG vaccination efficacy depending on the host genetics. *Bull. Eksp. Biol. Med.*, 2021, vol. 171, no. 4, pp. 453-457. (In Russ.) doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-453-457.
2. Ahn S., Tran V., Leung A., Ng M., Ming Li M., Liu J. Recombinant BCG overexpressing phoP-phoR confers enhanced protection against tuberculosis. *Mol. Ther.*, 2018, vol. 26, no. 12, pp. 2863-2874. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.08.023.
3. Andersen P., Kaufmann S.H. Novel vaccination strategies against tuberculosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2014, no. 4, pp. a018523.
4. Belisle J.T., Mahaffey S.B., Hill P.J. Isolation of mycobacterium species genomic DNA. In *Mycobacteria protocols*. pp. 1-12, 2009. Humana Press, Totowa, NJ.
5. Brosch R., Gordon S.V., Garnier T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104(13), 5596-601. doi: 10.1073/pnas.0700869104.015; 5:15443. doi: 10.1038/srep15443.
6. Campodónico V.L., Rifat D., Chuang Yu.-M., Thomas R. Ioerger T.R., Karakousis P.C. Altered *Mycobacterium tuberculosis* cell wall metabolism and physiology associated with RpoB mutation H526D. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 9, pp. 494. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00494.
7. Holt D.F., Blazevic A., Abate G., Hanekom W.A., Kaplan G., Soler J.H., Weichold F., Geiter L., Sadoff J.C., Horwits M.A. A new recombinant bacille Calmette-Guérin vaccine safely induces significantly enhanced tuberculosis-specific immunity in human volunteers. *J. Infect. Dis.*, 2008, no. 198, pp. 1491-1501.
8. Karakousis P.C., Williams E.P., Bishai W.R. Altered expression of isoniazid-regulated genes in drug-treated dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008, vol. 61, no. 2, pp. 323-331. doi: org/10.1093/jac/dkm485.
9. Kondratieva T.K., Rubakova E.I., Linge I.A., Evstifeev B.V., Majorov K.D., Apt A.S. B cells delay neutrophil migration toward the site of stimulus: tardiness critical for effective bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis infection in mice. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 3, pp. 1227-1234. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902011.

10. Nikonenko B. V., Apt A. S., Mezhlumova M. B., Avdienko V. G., Yermeev V. V., Moroz A. M. Influence of the mouse Bcg, Tbc-1 and xid genes on resistance and immune responses to tuberculosis infection and efficacy of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination // *Clin. Exp. Immunol.* - 1996. - Vol. 104, № 1. - P. 37-43.
11. Sambandamurthy V. K., Wang X., Chen B., Russell R. G., Derrick S., Collins F. M., Morris S. L., Jacobs W. R. Jr. A pantothenate auxotroph of *Mycobacterium tuberculosis* is highly attenuated and protects mice against tuberculosis // *Nature Med.* - 2002. - Vol. 8. - P. 1171-1174.
12. Shleeva M. O., Kudyakina Yu. K., Vostroknutova G. M., Suzina N. E., Mulyukin A. M., Kaprelyants A. S. Dormant ovoid cells of *Mycobacterium tuberculosis* are formed in response to gradual external acidification // *Tuberculosis.* - 2011. - Vol. 91, № 2. - P. 146-154.
13. Smith C. M., Proulx M. K., Olive A. J., Laddy D., Mishra B. B., Moss C., Gutierrez N. M., Bellerose M. M., Barreira-Silva P., Phuah J. Y., Baker R. E., Behar S. M., Kornfeld H., Evans T. G., Beamer G., Sasseti C. M. Tuberculosis Susceptibility and Vaccine Protection Are Independently Controlled by Host Genotype. *mBio.* - 2016. - Vol. 20, № 7 (5). - P. e01516-16. doi: 10.1128/mBio.01516-16.
10. Nikonenko B.V., Apt A.S., Mezhlumova M.B., Avdienko V.G., Yermeev V.V., Moroz A.M. Influence of the mouse Bcg, Tbc-1 and xid genes on resistance and immune responses to tuberculosis infection and efficacy of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, vol. 104, no. 1, pp. 37-43.
11. Sambandamurthy V.K., Wang X., Chen B., Russell R.G., Derrick S., Collins F.M., Morris S.L., Jacobs W.R.Jr. A pantothenate auxotroph of *Mycobacterium tuberculosis* is highly attenuated and protects mice against tuberculosis. *Nature Med.*, 2002, vol. 8, pp. 1171-1174.
12. Shleeva M.O., Kudyakina Yu.K., Vostroknutova G.M., Suzina N.E., Mulyukin A.M., Kaprelyants A.S. Dormant ovoid cells of *Mycobacterium tuberculosis* are formed in response to gradual external acidification. *Tuberculosis*, 2011, vol. 91, no. 2, pp. 146-154.
13. Smith C.M., Proulx M.K., Olive A.J., Laddy D., Mishra B.B., Moss C., Gutierrez N.M., Bellerose M.M., Barreira-Silva P., Phuah J.Y., Baker R.E., Behar S.M., Kornfeld H., Evans T.G., Beamer G., Sasseti C.M. Tuberculosis susceptibility and vaccine protection are independently controlled by host genotype. *mBio*, 2016, vol. 20, no. 7 (5), pp. e01516-16. doi: 10.1128/mBio.01516-16.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Никоненко Борис Владимирович

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отдела иммунологии.
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

Линге Ирина Андреевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела иммунологии.
E-mail: iralinge@gmail.com

Логунова Надежда Николаевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела иммунологии.
E-mail: nadezda2004@yahoo.com

Каюкова Светлана Ивановна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
заведующая лабораторией микробиома отдела
иммунологии.
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

ФГБУН «Институт биоорганической химии
им. М. М. Шенякина и Ю. А. Овчинникова РАН»,
117871, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.

Ажикина Татьяна Леодоровна

доктор биологических наук,
заведующая лабораторией регуляторной
транскриптомики.
E-mail: tatazhik@ibch.ru

Григорьев Артем Сергеевич

научный сотрудник лаборатории регуляторной
транскриптомики.
E-mail: artgrigorov@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Boris V. Nikonenko

Doctor of Medical Sciences,
Senior Researcher of Immunology Department.
Email: boris.nikonenko52@gmail.com

Irina A. Linge

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Immunology Department.
Email: iralinge@gmail.com

Nadezhda N. Logunova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Immunology Department.
Email: nadezda2004@yahoo.com

Sveltana I. Kayukova

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher,
Head of Microbiome Laboratory of Immunology Department.
Email: kajukovalnp@gmail.com

Shemyakin and Ovchinnikov Institute
of Bioorganic Chemistry,
16/ 10, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117871.

Tatyana L. Azhikina

Doctor of Biological Sciences,
Head of Laboratory
of Regulatory Transcriptomics.
Email: tatazhik@ibch.ru

Artem S. Grigorov

Researcher of Laboratory
of Regulatory Transcriptomics.
Email: artgrigorov@gmail.com



Развитие туберкулеза легких у больной системным саркоидозом с поражением головного мозга

Е. В. КОРЖ¹, Н. А. ПОДЧОС², С. А. ИСКЕВИЧ², О. Е. ПЕРЕДЕРИЙ²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

РЕЗЮМЕ

Приведен клинический случай развития туберкулеза легких с деструкцией и бактериовыделением у больной системным саркоидозом с поражением головного мозга. Туберкулез характеризовался наличием инфильтрата с полостью распада в S₁₊₂ левого легкого, микобактерии туберкулеза обнаружены методом микроскопии, GeenXpertMBT/Rif и посева. Диагноз системного саркоидоза с поражением головного мозга выставлен на основании наличия внутригрудной лимфаденопатии с 2015 г., появления диссеминации в легких и неврологической симптоматики к 2018 г., нарастания изменений к 2019 г., быстрой динамики частичного рассасывания очагов в легких и умеренной регрессии неврологических расстройств на фоне лечения преднизолоном. Проведение полного курса противотуберкулезной химиотерапии (316 доз) привело к стойкому абациллированию, рассасыванию инфильтрата и закрытию полости распада в легком. Прием преднизолона проводился одновременно в течение 318 дней, повышенные дозы (45-35 мг) были первые 2 мес., затем уменьшены до 15 мг и оставались такими до окончания курса с постепенным снижением и отменой. Зафиксированы изменения в легких и регрессия клинко-лучевых проявлений нейросаркоидоза.

Ключевые слова: туберкулез легких, саркоидоз легких, нейросаркоидоз

Для цитирования: Корж Е. В., Подчос Н. А., Искевич С. А., Передерий О. Е. Развитие туберкулеза легких у больной системным саркоидозом с поражением головного мозга // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 66-72. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-66-72>

Development of Pulmonary Tuberculosis in the Patient with Systemic Sarcoidosis and Brain Involvement

E. V. KORZH¹, N. A. PODCHOS², S. A. ISKEVICH², O. E. PEREDERIY²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

ABSTRACT

The article presents a clinical case of pulmonary tuberculosis with destruction and bacterial excretion in the patient with systemic sarcoidosis and cerebral lesions. Tuberculosis was characterized by the infiltrate and cavity in S₁₊₂ of the left lung, tuberculous mycobacteria were detected by microscopy, GeneXpertMBT/Rif, and culture. Systemic sarcoidosis with brain involvement was diagnosed based on intrathoracic lymphadenopathy in 2015, development of dissemination in the lungs and neurological symptoms by 2018, deterioration of changes by 2019, rapid partial resolution of foci in the lungs, and moderate regression of neurological disorders during the treatment with prednisolone. A full course of anti-tuberculosis chemotherapy (316 doses) resulted in persistent sputum conversion, resolution of the infiltrate and cavity healing. Prednisolone was administered simultaneously for 318 days with increased doses (45-35 mg) for the first 2 months, then titrated down to 15 mg and remained so until the end of the treatment with gradual reduction and discontinuation. Changes in the lungs and improvement of clinical and radiological manifestations of neurosarcoidosis were documented.

Key words: pulmonary tuberculosis, pulmonary sarcoidosis, neurosarcoidosis

For citations: Korzh E.V., Podchos N.A., Iskevich S.A., Perederiy O.E. Development of pulmonary tuberculosis in the patient with systemic sarcoidosis and brain involvement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 66-72. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-66-72>

Для корреспонденции:

Подчос Нина Анатольевна
E-mail: trushinanina@rambler.ru

Correspondence:

Nina A. Podchos
Email: trushinanina@rambler.ru

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул и полисистемным характером поражения внутренних органов. При всем многообразии клинических форм в процесс вовлекаются преимущественно легкие и лимфатические узлы грудной клетки [3]. Поражение головного мозга, или нейросаркоидоз, является редкой локализацией, составляя 5-20% случаев, при этом неврологические симптомы варьируют по тяжести и могут появляться задолго до клинко-рентгенологической манифестации системно-

го саркоидоза [2, 3, 7]. Особенности клинических проявлений и отсутствие специфических неинвазивных методов диагностики нейросаркоидоза обуславливают трудности в процессе прижизненной верификации диагноза [1, 5]. Случаи одновременного развития саркоидоза и туберкулеза органов дыхания крайне редки и всегда требуют тщательной дифференциальной диагностики, особенно в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом [4]. В работе [6] сообщается о 3 пациентах с сочетанием саркоидоза и туберкулеза легких, что потребовало одновременного назначения противотуберкулезных

препаратов (ПТП) и кортикостероидов. Высказывается мнение о редком развитии туберкулезного процесса у пациентов с саркоидозом, подчеркивается, что даже выявление некротизирующих гранул у таких больных не является достаточно убедительным аргументом в пользу окончательного клинического диагноза туберкулеза.

Представляем клинический случай сочетанного течения бактериологически подтвержденного туберкулеза легких и генерализованного саркоидоза с множественным поражением внутренних органов и головного мозга.

Пациентка Р. (63 года), пенсионерка, поступила в противотуберкулезное отделение Республиканской клинической туберкулезной больницы (РКТБ) 07.06.2019 г. с жалобами на редкий кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, выраженную общую слабость, слабость в левой руке и ноге, головокружение и шаткость при ходьбе, из-за чего не могла самостоятельно передвигаться, боль в правой половине головы, больше в височной области, повышение температуры тела до 39-40°C в течение дня с ознобами, снижение массы тела на 10 кг за последние 2 года.

Туберкулезом ранее не болела, контакт с больными активным туберкулезом отрицает, работала продавцом в течение 40 лет. В анамнезе – мочекаменная болезнь, гипертоническая болезнь 2-й стадии, с 2012 г. состоит на учете по поводу узлового зоба, регулярно проходит обследование и лечение у эндокринолога. Вредных привычек нет.

Считает себя больной с 2012 г., когда впервые появилась сухость в глазах, из-за чего вынуждена была постоянно применять искусственную слезу. Окулист диагностировал передний увеит, для исключения туберкулеза глаз в октябре 2012 г. направлена на консультацию фтизиоокулиста в Областную клиническую туберкулезную больницу г. Донецка, где проведена проба Манту с 2 ТЕ, результат которой оказался отрицательным, и выполнена рентгенография органов грудной клетки (ОГК), патологии в легких не выявлено. Диагноз туберкулезного увеита был исключен. В дальнейшем к врачу не обращалась, хотя продолжала беспокоить сухость глаз. Следующее рентгенологическое обследование ОГК проходила в 2015 г., со слов, патологических изменений не выявляли, за медицинской помощью не обращалась.

Состояние ухудшилось в апреле 2018 г., когда появились кашель и умеренная одышка при ходьбе, боль в правом глазу, тянущая боль в шее, периодические головокружения. При рентгенографии в легких выявлены диффузные интерстициальные изменения и мелкоочаговая диссеминация. Пациентка на дополнительное обследование не являлась, лечилась самостоятельно (принимала нестероидные противовоспалительные средства, использовала шейный массажер). В связи с усилением одышки и кашля в январе 2019 г. обратилась повторно,

вновь выполнена рентгенография ОГК, выявлено нарастание изменений. Больная направлена на консультацию в РКТБ г. Донецка, где рекомендовано дополнительное обследование (компьютерная томография (КТ) ОГК, исследование крови на антитела к ВИЧ) и повторная консультация, однако больная на прием не явилась. В феврале 2019 г. резко усилилась боль в области задней поверхности шеи, участились приступы головокружения, появились лихорадка, слабость в левых конечностях, шаткость при ходьбе. Госпитализирована в неврологическое, затем в нейрохирургическое отделение, при МРТ головного мозга выявлены обширные изменения, расцененные как опухоль с метастазами. В крови антитела к ВИЧ экспресс-тестом не обнаружены. Для уточнения диагноза выполнена фибробронхоскопия, патологии в бронхах не было, однако в бронхолегочном смысле молекулярно-генетическим методом GeenXpert MBT/Rif (GeenXpert) найдена ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ). После консультации фтизиатром РКТБ больная госпитализирована в специализированное отделение с подозрением на ВИЧ-инфекцию, диссеминированный туберкулез легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), токсоплазмоз головного мозга.

При поступлении общее состояние тяжелое. Больная правильного телосложения, пониженного питания. Возбуждена, настроена негативно, на вопросы отвечает неохотно, но адекватно. Передвигаться самостоятельно не может из-за пареза левых конечностей и головокружения. Кожа и слизистые бледные, чистые, периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 37,5°C. Над легкими при перкуссии определяется легочной звук, при аускультации – везикулярное дыхание. Границы сердца не изменены, тоны приглушены, ритм правильный, тахикардия до 100/мин. Артериальное давление 135/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 5-6 см, плотная, с острым краем. Селезенка не увеличена. Периферических отеков нет.

Неврологический статус: в сознании, ориентирована, реагирует адекватно. Зрачки D = S, глазные щели D > S, нистагмод. Движение глазных яблок ограничено кнаружи. Недостаточность конвергенции по типу расходящегося косоглазия слева. Лицо амимично, сглажена правая носогубная складка, девиация языка вправо. Снижена мышечная сила в левых конечностях. Левосторонняя гемипарезия, патологические кистевые знаки слева. Положительные симптом Бабинского справа и Горнера слева. Рефлексы: S > D. Менингеальных симптомов нет. Неустойчивость в позе Ромберга. Пальценосовая проба: справа – промахивание, слева – не выполняет из-за пlegии. Положительные брюшные рефлексы.

В крови: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – 4,3 Т/л, цветовой показатель – 0,88, лейкоциты – 6,8 г/л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 87%, лимфоциты – 8% (абсо-

лютное содержание – 540 кл/мкл), моноциты – 2%, СОЭ – 50 мм/ч. При исследовании биохимического состава выявлены умеренная гипопропротеинемия (56,2 г/л), повышение уровня мочевины до 10,4 ммоль/л, билирубина до 22,9 ммоль/л за счет связанной фракции (6,5 ммоль/л), резкое повышение активности трансаминаз – АлТ 92,0 Ед (норма до 11,3), АсТ 27,0 Ед (норма до 11,3). Содержание креатинина (90,0 мкмоль/л) и глюкозы (5,5 ммоль/л) было в пределах нормы. В моче – протеинурия до 0,58 г/л. Проба Манту с 2 ТЕ отрицательная.

Для уточнения характера неврологической патологии на 2-й день после поступления проведена спинномозговая пункция, получен прозрачный бесцветный ликвор, вытекающий со скоростью 40 капель в 1 мин, реакция Панди и Нонне – Апельта отрицательные. Состав спинномозговой жидкости: содержание белка – 0,06 г/л, глюкозы – 2,5 ммоль/л, хлоридов – 93,3 ммоль/л, клеточных элементов – 1 в мл (лимфоцит), МБТ методами микроскопии, GeenXpert и посева не обнаружены.

Окулистом диагностирована катаракта правого глаза. При КТ органов брюшной полости выявлены увеличение лимфатических узлов, гепатомегалия.

Анализ архивных рентгенограмм за 2015, 2018, 2019 гг. и результатов КТ ОГК за май 2019 г. позволил диагностировать наличие внутригрудной лимфаденопатии с 2015 г., появление интерстициальных изменений и очаговой диссеминации к 2018 г., прогрессирование процесса к январю 2019 г. с увеличением количества очагов диссеминации и появлением в S_2 справа и в S_{1+2} слева мелких парамедиастинальных инфильтратов (рис. 1, 2А).

Результаты МРТ головы с внутривенным контрастированием от 6 июня 2019 г. показали наличие в субкортикальных отделах правой теменной области многоузлового образования размером $2,7 \times 2,4 \times$



Рис. 1. Пациентка Р. Рентгенограмма ОГК за ноябрь 2015 г.

Fig. 1. Patient P. Chest X-ray, November 2015

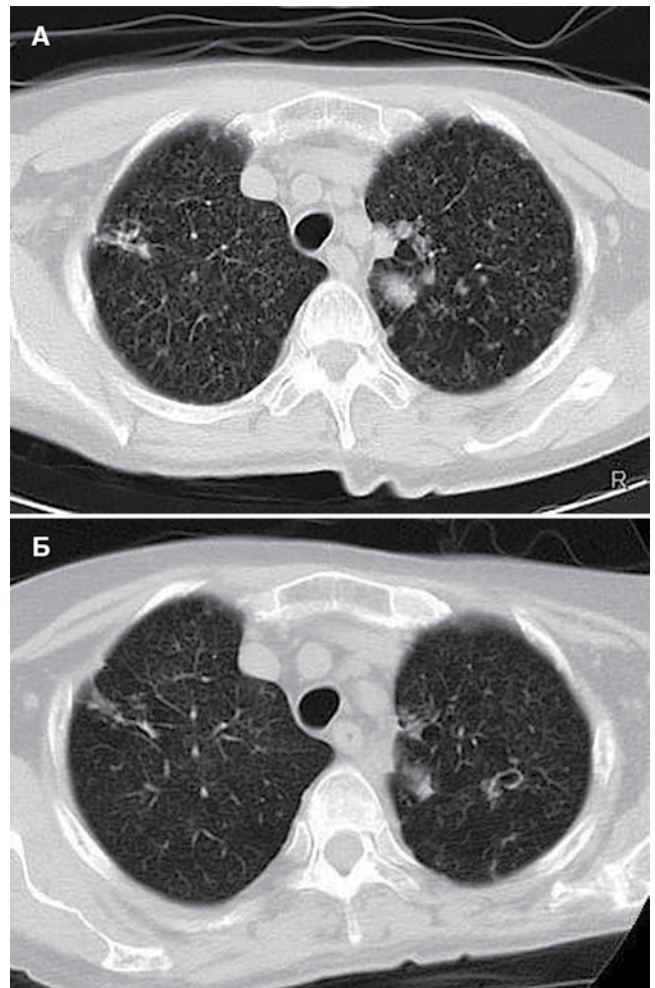


Рис. 2. Пациентка Р. КТ ОГК: А – за май 2019 г., Б – через месяц лечения в стационаре

Fig. 2. Patient P. Chest CT: А – May 2019, Б – in 1 month of the in-patient treatment

2,7 см, неправильной овальной формы с четкими волнистыми контурами и отеком вокруг, накапливающее контрастное вещество по контуру (рис. 3А). В обоих полушариях головного мозга, мозжечка, преимущественно субкортикально, а также по мосту определялись очаги с аналогичным МР-сигналом и характером накопления контраста размером от 0,5 до 0,8 см в диаметре. Желудочки мозга и подбололочные пространства не расширены, гипофиз не изменен, срединные структуры не смещены. Артерии головного мозга – без патологии.

В отделении с учетом наличия внутригрудной лимфаденопатии с 2015 г., появления диссеминации к январю 2019 г., отрицательной пробы Манту в 2012 г. и в 2019 г., наличия неврологических симптомов, не характерных для токсоплазмоза, диагноз направившего учреждения был подвергнут сомнению. Для уточнения диагноза предложена биопсия головного мозга, от которой пациентка категорически отказалась. Анамнез и клинико-рентгенологическая картина больше свидетельствовали в пользу генерализованного саркоидоза с поражением легких, го-

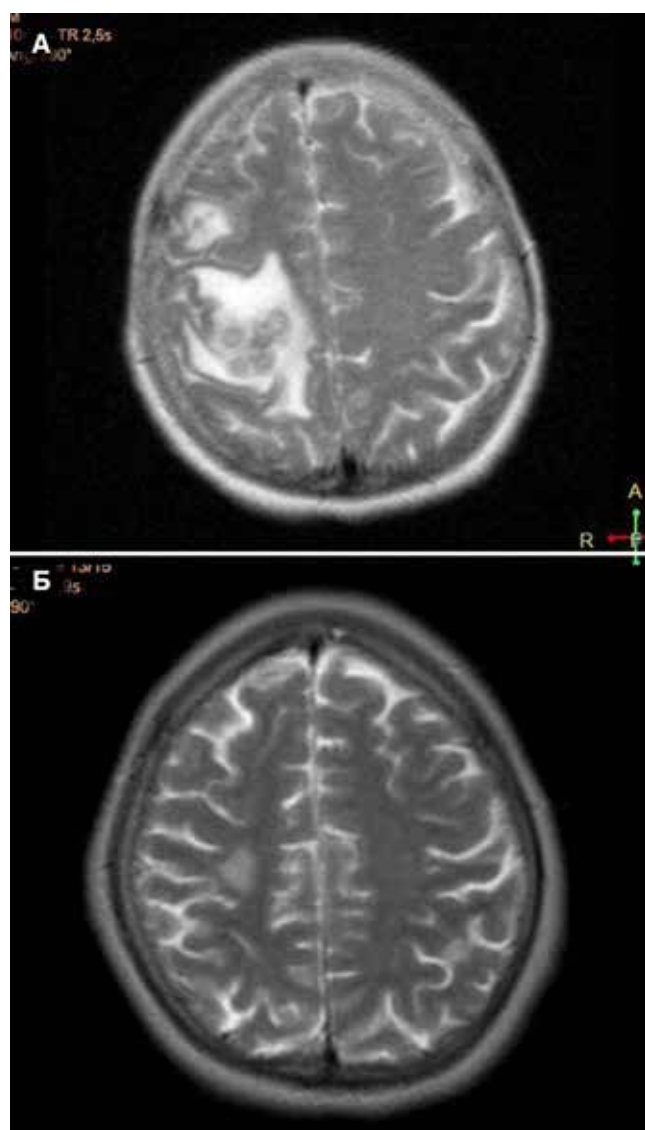


Рис. 3. Пациентка Р. МРТ головного мозга:
А – от 6 июня 2019 г., Б – от 23 апреля 2020 г.

Fig. 3. Patient P. Brain MRI: А – June 6, 2019,
Б – April 23, 2020

лового мозга, печени и, возможно, глаз. Этиология изменений в головном мозге требовала уточнения, помимо нейросаркоидоза, не исключали опухоль. Диагноз туберкулеза нервной системы был снят из-за нехарактерной клинико-лучевой картины и отсутствия изменений в ликворе. Больной назначено плановое микробиологическое и лабораторное обследование, начата тест-терапия саркоидоза преднизолоном (45 мг) и делагиллом (25 мг).

Через 3 дня от начала лечения получен ответ из бактериологической лаборатории РКТБ, в мокроте методом микроскопии обнаружены КУМ 3+, методом GeenXpert – микобактериальная ДНК в средней концентрации с сохраненной чувствительностью к рифампицину. В связи с полученными результатами вновь возникло подозрение на туберкулез легких и токсоплазмоз головного мозга на фоне возможной ВИЧ-инфекции. Из-за плохой переносимости де-

лагил был отменен, доза преднизолона снижена до 35 мг, начато лечение ПТП 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). Кровь больной исследована на анитоксоплазмозные антитела, концентрация диагностического значения не достигала, диагноз токсоплазмоза был снят. Через неделю после госпитализации в отделение получены результаты исследования крови в центре СПИДа, антитела к ВИЧ не обнаружены. Через 11 дней от момента поступления в отделение на жидкой среде Миддлбрук зафиксирован рост МБТ, по данным теста лекарственной чувствительности резистентности к ПТП 1-го и 2-го ряда не выявлено.

На фоне лечения состояние заметно улучшилось уже в первые 5-6 сут: полностью нормализовалась температура тела, уменьшились головная боль и головокружение, увеличился объем движений в левой руке. В крови наблюдались снижение СОЭ до 20 мм/ч и нормализация активности АЛТ и АсТ. Быстрая динамика неврологических нарушений была нехарактерной для специфического процесса, что подтверждало предположение о нейросаркоидозе, вместе с тем наличие массивного бактериовыделения позволяло говорить о сочетании саркоидоза с туберкулезом легких. Лечение было продолжено, в течение месяца пребывания в стационаре больная ежедневно получала 35 мг преднизолона и приняла 10 доз ПТП, после чего для уточнения характера патологии выполнена контрольная КТ ОГК (рис. 2Б). По сравнению с исследованием, выполненным на догоспитальном этапе, она показала уменьшение интерстициальных изменений и очагов диссеминации, частичное рассасывание парамедиастинальных инфильтратов в верхних долях, появление в S_{1+2} слева полости распада размером $15,0 \times 8,0 \times 9,0$ мм и крупных очагов вокруг. Размеры увеличенных лимфоузлов не изменились, в них были обнаружены участки обызвествления. С учетом непродолжительной противотуберкулезной химиотерапии (10 доз) сделан вывод, что положительная динамика процесса в легких не могла быть следствием регрессии специфических изменений, что, как и наличие кальцинатов в ВГЛУ, указывало на длительно текущий саркоидоз. Появление полости распада с очагами бронхогенного отсева в S_{1+2} левого легкого обусловлено, очевидно, присоединением туберкулезной инфекции и объясняло причину массивного бактериовыделения. В результате поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого с деструкцией и бактериовыделением в сочетании с генерализованным саркоидозом с поражением легких, ВГЛУ, лимфатических узлов брюшной полости, головного мозга, печени.

Лечение было продолжено, еще через 1 мес. отмечено дальнейшее улучшение неврологического статуса: уменьшились патологические рефлексы, возобновились движения в руке, прошли головная боль и головокружение, больная стала вставать с постели, активно передвигаться по палате, выходить

на улицу без посторонней помощи. Это позволило окончательно исключить опухоль головного мозга и туберкулез центральной нервной системы, оставившись на диагнозе нейросаркоидоза.

В связи с появлением приступов гипертензии, нарушений углеводного обмена и отказа больной от приема больших доз преднизолона начато ступенчатое снижение дозы по 5 мг в неделю. При достижении суточной дозы 15 мг состояние пациентки стало ухудшаться: снизилась мышечная сила и уменьшился объем движений в левой руке, вновь появились патологические рефлексy и судорожные подергивания мышц левой руки. Для уточнения диагноза большой проведена повторная спинномозговая пункция, получено 3,0 мл прозрачной бесцветной жидкости, вытекающей со скоростью 45 капель в минуту, реакция Панди была слабopоложительной, реакция Нонне – Апельга – отрицательной. Состав ликвора: содержание белка – 0,083 г/л, глюкозы – 2,6 ммоль/л, хлоридов – 110 ммоль/л, клеточных элементов – 3 (лимфоциты – 78%). МБТ в ликворе методами микроскопии, посева и GeenXpert не обнаружены. Также выполнена контрольная МРТ головного мозга, которая выявила отрицательную динамику в виде увеличения зоны отека в полушариях, мозжечке и области моста справа. Тогда же обнаружено поражение шейного и верхнегрудного отделов позвоночника (C_3 - Th_3) с костно-мозговым отеком и признаками деструкции тел позвонков C_3 - C_5 , слева на уровне C_3 - Th_3 визуализировался паравертебральный инфильтрат размером до $1,7 \times 2,0 \times 11,7$ см с жидкостным содержимым. Отмечалось распространение процесса в переднее эпидуральное пространство на уровнях C_4 - C_6 . Травматологом РКТБ данные изменения расценены как туберкулезный спондилит с развитием деструкции тел позвонков и натечного абсцесса. Рекомендовано продолжить противотуберкулезную химиотерапию. Вместе с тем поражение шейного отдела и большого количества позвонков не было характерным для туберкулезного спондилита, в связи с чем не исключали саркоидоз позвоночника.

Обострение процесса в головном мозге на фоне адекватной противотуберкулезной химиотерапии также свидетельствовало в пользу нейросаркоидоза. В доступных источниках информации мы не нашли единых рекомендаций по лечению таких случаев, большинство клиницистов считают целесообразным применение больших доз преднизолона в течение длительного времени [1, 5], имеются сообщения об эффективности цитостатиков и блокаторов биологической активности фактора некроза опухоли [7, 8]. Однако у нашей пациентки имел место бактериологически подтвержденный туберкулез легких, не исключалась туберкулезная природа процесса в позвоночнике, что ограничивало возможность проведения интенсивной иммуносупрессивной терапии в течение длительного времени, кроме того, сама больная категорически отказывалась от

приема больших доз кортикостероидов. В связи с этим лечение саркоидоза продолжили преднизолоном в дозе 15 мг на фоне активной нейротропной и противоотечной терапии, в связи с развитием судорожного синдрома из схемы противотуберкулезной химиотерапии исключили изониазид, заменив его канамицином и левофлоксацином.

В процессе противотуберкулезной химиотерапии зафиксировано стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное методами микроскопии и посева, на серии обзорных рентгенограмм, выполненных с шагом в 3 мес., и при контрольной КТ ОГК (выполнена 22.11.2019 г.) определялись дальнейшее рассасывание интерстициальных изменений, очагов диссеминации и парамедиастинальных инфильтратов в верхних долях легких, закрытие полости распада, рассасывание и уплотнение очагов бронхогенного отсева в S_{1+2} слева. В декабре 2019 г. повторно выполнена проба Манту с 2 ТЕ, результат был отрицательным.

На фоне проводимой терапии регресс неврологического дефицита наступал медленно. Вначале восстановилась двигательная активность, однако длительное время сохранялись проявления пирамидной недостаточности, которые постепенно исчезли в течение 3 мес. Вестибулярный синдром регрессировал в течение 2 мес. Дольше всего сохранялись судороги мышц лица и верхних конечностей, что потребовало проведения терапии карбамазепином в течение 6 мес. В совокупности исчезновение неврологического дефицита наступило примерно через 6 мес. от начала терапии преднизолоном. На МРТ, выполненной 25.12.2019 г. (через 200 дней от начала лечения), впервые зафиксировано уменьшение размеров объемного образования в правой теменной области, количества и размеров очагов в веществе головного мозга.

Всего пациентка находилась в отделении в течение 335 койко-дней, получила 316 доз ПТП, курс лечения туберкулеза был завершен, наступили стойкое, бактериологически подтвержденное абациллирование, закрытие полости распада в легком, рассасывание и уплотнение очагов-отсеков. Прием преднизолона продолжался в течение 318 дней, из которых повышенные дозы (45-35 мг) пациентка принимала первые 2 мес., после чего доза была уменьшена до 15 мг и оставалась такой до окончания курса лечения с постепенным снижением и отменой. На КТ головного мозга от 23.04.2020 г. определялась динамика значительного уменьшения объемного образования в правой теменной области (рис. 3Б), уменьшения количества и размеров очагов. В шейно-грудном отделе позвоночника отмечались нарастание фиброзно-склеротических изменений в местах деструкции позвонков C_3 - C_5 , явления эпидурита и паравертебральные воспалительные изменения не определялись.

Рентгенографическое обследование ОГК на момент выписки из отделения показало значительное уменьшение в легких интерстициальных изменений и количества очагов диссеминации, рассасывание па-

рамедиастиальных инфильтратов в верхних долях. Размеры ВГЛУ оставались без изменений. Больная выписана из отделения 05.05.2020 г. под наблюдение фтизиатра и ревматолога. После выписки из стационара лечение по поводу саркоидоза не получала, общее состояние и неврологический статус не ухудшались. В сентябре 2020 г. выполнена контрольная МРТ головного мозга, при которой определялась динамика дальнейшего умеренного уменьшения патологических изменений в головном мозге.

Комментарий. Представленный клинический случай демонстрирует развитие бактериологически подтвержденного туберкулеза легких с обычной для него клинико-лучевой картиной на фоне длительно текущего генерализованного саркоидоза с поражением внутренних органов и головного мозга. Тяжесть

состояния пациентки на момент поступления была обусловлена прежде всего неврологической симптоматикой, что послужило основным поводом для обращения за медицинской помощью. Проведение полного курса противотуберкулезной химиотерапии привело к стойкому абациллированию, частичному рассасыванию инфильтрации и закрытию полости распада, а применение небольших доз преднизолона в течение длительного времени позволило добиться не только уменьшения обусловленных саркоидозом изменений в легких, но и выраженной регрессии клинико-лучевых проявлений нейросаркоидоза. Можно предположить, что положительный эффект лечения нейросаркоидоза может быть достигнут применением небольших доз преднизолона в течение продолжительного времени.

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. Максимова М. Ю. Нейросаркоидоз // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 35-42. <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrosarkoidoz>.
2. Смирнов А. А., Густов А. В. Диагностика и терапия поражений нервной системы при саркоидозе // *Медицинский альманах*. – 2013. – Т. 25, № 1. – С. 153-155. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-terapiya-porazheniy-nervnoy-sistemy-pri-sarkoidoze>.
3. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М., Авдеев С. Н., Амиров Н. Б., Баранова О. П., Борисов С. Е., Визель И. Ю., Ловачева О. В., Овсянников О. В., Петров Д. В., Романов В. В., Самсонова М. В., Соловьева И. П., Степанят И. Э., Тюрин И. Е., Чернышев А. Л., Шмелев А. И., Шмелева Н. М. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника) // *Вестник современной клинической медицины*. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62-70.
4. Bhalla A. S., Das A., Naranje P., Goyal A., Guleria R., Khilnani Gopi C. Dilemma of diagnosing thoracic sarcoidosis in tuberculosis endemic regions: An imaging-based approach. Part 1 // *Indian J. Radiol. Imaging*. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 369-379. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5761162/>
5. Calaras D., Botnaru V., Munteanu O. The management of sarcoidosis // *Curierul Med.* – 2013. – Vol. 56, № 1. – P. 45-50. <https://www.researchgate.net/publication/270271950>.
6. Calaras D., Munteanu O., Botnaru V. Sarcoidosis and tuberculosis: A rare combination? // *Euro. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № 56. – P. 3635. https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P3635.short.
7. Dutra L. A., Braga-Neto P., Oliveira R. A., Pedrosa J. L., Abrahão A., Barsottini O. G. P. Neurosarcoidosis: guidance for the general neurologist // *Arq. Neuro-Psiquiatr.* – 2012. – Vol. 70, № 4. – P. 293-299. DOI: 10.1590/S0004-282X2012000400014.
8. Voortman M., Drent M., Baughman R. P. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge // *Curr. Opin. Neurol.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 475-483. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000684.

REFERENCES

1. Maksimova M.Yu. Neurosarcoidosis. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii*, 2009, vol. 3, no. 1, pp. 35-42. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrosarkoidoz>.
2. Smirnov A.A., Gustov A.V. Diagnosis and therapy of lesions of the nervous system in sarcoidosis. *Meditsinskiy Almanakh*, 2013, vol. 25, no. 1, pp. 153-155. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-terapiya-porazheniy-nervnoy-sistemy-pri-sarkoidoze>.
3. Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M., Avdeev S.N., Amirov N.B., Baranova O.P., Borisov S.E., Vizel I.Yu., Lovacheva O.V., Ovsyannikov O.V., Petrov D.V., Romanov V.V., Samsonova M.V., Solovieva I.P., Stepanyat I.E., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Shmelev A.I., Shmeleva N.M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of the federal consensus clinical guidelines (Part I. Classification, etiopathogenesis and clinical signs). *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62-70. (In Russ.)
4. Bhalla A.S., Das A., Naranje P., Goyal A., Guleria R., Khilnani Gopi C. Dilemma of diagnosing thoracic sarcoidosis in tuberculosis endemic regions: An imaging-based approach. Part 1. *Indian J. Radiol., Imaging*, 2017, vol. 27, no. 4, pp. 369-379. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5761162/>
5. Calaras D., Botnaru V., Munteanu O. The management of sarcoidosis. *Curierul Med.*, 2013, vol. 56, no. 1, pp. 45-50. <https://www.researchgate.net/publication/270271950>.
6. Calaras D., Munteanu O., Botnaru V. Sarcoidosis and tuberculosis: A rare combination? *Euro. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. 56, pp. 3635. https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P3635.short.
7. Dutra L.A., Braga-Neto P., Oliveira R.A., Pedrosa J.L., Abrahão A., Barsottini O.G.P. Neurosarcoidosis: guidance for the general neurologist. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 2012, vol. 70, no. 4, pp. 293-299. doi: 10.1590/S0004-282X2012000400014.
8. Voortman M., Drent M., Baughman R.P. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Curr. Opin. Neurol.*, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 475-483. doi: 10.1097/WCO.0000000000000684.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Корж Елена Владимировна

ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького»,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Украина, Донецк-52, пр. Ильича, 104-а.
Тел.: 0714155422.
E-mail: Elena-korg@ukr.net

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Elena V. Korzh

M. Gorky Donetsk National Medical University,
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department.
104-a, Ilyicha Ave., Donetsk-52, Ukraine.
Phone: 0714155422.
Email: Elena-korg@ukr.net

Республиканская клиническая туберкулезная больница,
Украина, Донецк-283003, пр. Ильича, 104-а.
Тел.: 0713045209.

Подчос Нина Анатольевна

заведующая туберкулезно-легочным отделением
для взрослых № 1.

E-mail: trushinanina@rambler.ru

Искевич Светлана Александровна

врач-невролог.

E-mail: rktb@zdravdnr.ru

Передерий Ольга Евгеньевна

заведующая рентгенологическим отделением.

E-mail: rktb@zdravdnr.ru

Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
104-a, Ilyicha Ave., Donetsk-283003, Ukraine.
Phone: 0713045209.

Nina A. Podchos

Head of Tuberculosis Lung Department
for Adults no. 1.

Email: trushinanina@rambler.ru

Svetlana A. Iskevich

Neurologist.

Email: rktb@zdravdnr.ru

Olga E. Perederiy

Head of X-ray Department.

Email: rktb@zdravdnr.ru

Поступила 24.11.2020

Submitted as of 24.11.2020



Изокомб® , Фтизоэтам® В6 и Фтизопирам® В6
содержат в своем составе **Витамин В6**
для профилактики и лечения периферической
полиневропатии у пациентов, принимающих
антибиотики

Витамин В6 – предотвращает развитие изониазид-ассоциированной полиневропатии³

Витамин В6 – устраняет гиповитаминозное состояние, развивающееся на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний

Дозы витамина В6 в комбинированных противотуберкулезных препаратах* АО «АКРИХИН» соответствуют рекомендациям ВОЗ и Американского торакального общества^{1, 2}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Комбинированные противотуберкулезные препараты АО «АКРИХИН» Изокомб®, Фтизопирам® В6, Фтизоэтам® В6

1. Рекомендации ВОЗ, 4 издание 2011

2. Payam Nahid, Susan E. Dorman et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 10, 2016

3. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. №3. С 58-65.

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

ЛП-002281-221013

Реклама



 **Sirturo™**

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

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

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

 **Generium**

rns Фармстандарт