

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

12
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. — N 1. — С.99-103. | 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 3. 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
12
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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герац, 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
12
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, № 12, 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: 10 января 2022 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. 12, 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: January 10, 2022

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.

COVID-19

- Абсцесс легкого как осложнение COVID-19-пневмонии: клинический случай
Наленчиц Т. И., Кабак С. Л., Примак С. В., Шириналиев Н. М. 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве
Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. 14
- Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Приволжском федеральном округе в 2016-2020 гг.
Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Шарипов Р. А., Билалов Ф. С., Азаматова М. М., Юнусбаев Б. Б. 22
- Прецизионная резекция легкого при туберкулемах с помощью Nd:YAG-лазера
Дьячков И. А., Мотус И. Я., Баженов А. В., Скорняков С. Н., Бердников Р. Б. 27
- Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детского населения Саратовской области (2015-2019 гг.)
Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Салина Т. Ю. 33
- Оценка роли полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы
Аверьянов А. Б., Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Нузнецова Е. Ю., Максимов В. Н. ... 38
- Способ моделирования специфического туберкулезного перитонита (экспериментальное исследование)
Плоткин Д. В., Виноградова Т. И., Решетников М. Н., Зюзя Ю. Р., Сердобинцев М. С., Синецын М. В. 44

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Случай сочетания микоплазменной пневмонии и геморрагической лихорадки денге у туриста из Таиланда
Розанова Н. А., Сайфуллин М. А., Зверева Н. Н., Ларичев В. Ф., Григорьева Я. Е., Бутенко А. М. 51

ОБЗОР

- Диагностика активности туберкулезной инфекции методами транскрипционного анализа
Рубанова Э. И., Кондратьева Т. Н., Апт А. С. 57

COVID-19

Pulmonary abscess as a complication of COVID-19 associated pneumonia:
a clinical case

Kalenchits T.I., Kabak S.L., Primak S.V., Shirinaliev N.M. 7

ORIGINAL ARTICLES

Evaluation of effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children
from 1 to 7 years old in Moscow

Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. 14

Tuberculosis Situation in Volga Federal District in 2016-2020

*Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Sharipov R.A., Bilalov F.S., Azamatova M.M.,
Yunusbaev B.B. 22*

Precision resection of pulmonary tuberculoma using Nd:YAG-laser

Dyachkov I.A., Motus I.Ya., Bazhenov A.V., Skornyakov S.N., Berdnikov R.B. 27

Tuberculosis situation among the pediatric population of Saratov Region (2015-2019)

Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Salina T.Yu. 33

Evaluation of the role of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene in the development
of allergic asthma

Averyanov A.B., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Kuznetsova E.Yu., Maksimov V.N. 38

The optimal modeling method of specific tuberculosis peritonitis (experimental research)

*Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Reshetnikov M.N., Zyuzya Yu.R., Serdobintsev M.S.,
Sinitsyn M.V. 44*

CLINICAL CASES

A clinical case of concurrent mycoplasma pneumonia and dengue hemorrhagic fever
in a tourist from Thailand

*Rozanova N.A., Sayfullin M.A., Zvereva N.N., Larichev V.F., Grigorieva Ya.E.,
Butenko A.M. 51*

REVIEW

Diagnosis of tuberculosis infection activity by methods of transcriptional analysis

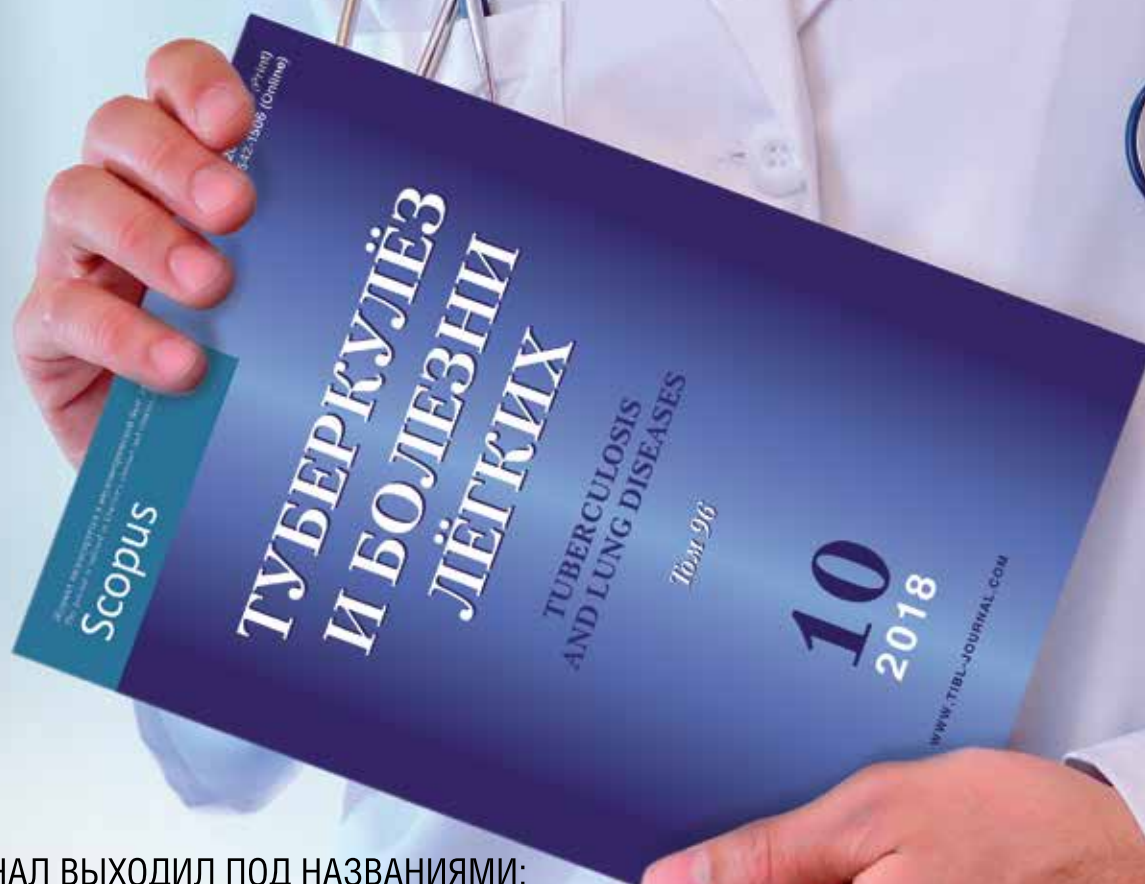
Rubakova E.I., Kondratieva T.K., Apt A.S. 57

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



Абсцесс легкого как осложнение COVID-19-пневмонии: клинический случай

Т. И. КАЛЕНЧИЦ¹, С. Л. КАБАК¹, С. В. ПРИМАК², Н. М. ШИРИНАЛИЕВ²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «6-я Городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье описан случай полисегментарной деструктивной вирусно-бактериальной пневмонии, осложненной острым абсцессом легкого, эмпиемой плевры и пневмоплеврорфиброзом у 50-летней пациентки, находившейся на лечении в стационаре по поводу COVID-19-пневмонии, подтвержденной выявлением ПЦП РНК SARS-CoV-2. Первые клинико-лабораторно-рентгенологические признаки гнойно-некротического воспаления появились через 20 дней после получения положительного результата ПЦП-теста в мазке со слизистой носоглотки. Еще через месяц был диагностирован формирующийся абсцесс в нижней доле правого легкого, который в последующем самопроизвольно дренировался в плевральную полость.

Одним из факторов формирования абсцесса легкого при COVID-19-пневмонии может быть нарушение свертывающей системы крови с образованием микротромбов в мелких легочных сосудах.

Ключевые слова: COVID-19-пневмония, вирусно-бактериальная пневмония, абсцесс легкого

Для цитирования: Каленчиц Т. И., Кабак С. Л., Примак С. В., Шириналиев Н. М. Абсцесс легкого как осложнение COVID-19-пневмонии: клинический случай // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 7-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-7-12>

Pulmonary Abscess as a Complication of COVID-19 Associated Pneumonia: a Clinical Case

T. I. KALENCHITS¹, S. L. KABAK¹, S. V. PRIMAK², N. M. SHIRINALIEV²

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²City Clinical Hospital no. 6, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

The article describes a case of polysegmental destructive viral-bacterial pneumonia complicated with acute pulmonary abscess, pleural empyema, and pneumopleurorfibrosis in a 50-year-old female patient infected with the SARS-CoV-2 virus. The first clinical, laboratory and radiological signs of purulent-necrotic inflammation appeared only 20 days after receiving a positive RT-PCR test result with a nasopharyngeal swab. A month later, an emerging abscess in the lower lobe of the right lung was diagnosed. Subsequently, it spontaneously drained into the pleural cavity.

Coagulopathy with the formation of microthrombi in small pulmonary vessels is one of the causative factors of lung abscess in patients infected with the SARS-CoV-2 virus.

Key words: Coronavirus disease (COVID-19), viral pneumonia, bacterial pneumonia, lung abscess

For citations: Kalenchits T.I., Kabak S.L., Primak S.V., Shirinaliev N.M. Pulmonary abscess as a complication of COVID-19 associated pneumonia: a clinical case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 7-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-7-12>

Для корреспонденции:

Кабак Сергей Львович
E-mail: mjm1980@yandex.ru

Correspondence:

Sergey L. Kabak
Email: mjm1980@yandex.ru

Гнойно-некротическое воспаление легких является относительно редким осложнением внебольничной пневмонии [10]. В литературе описаны единичные случаи бактериальной и грибковой инфекции после перенесенной COVID-19-пневмонии, причем преимущественно у пациентов, находившихся в критическом состоянии [6, 11, 14]. По данным G. Blonz et al. [7] и V. Beauco  t   et al. [5], деструктивная пневмония с абсцессом легкого была диагностирована соответственно у 4 и 14% пациентов с COVID-19 на фоне ИВЛ-ассоциированной пневмонии. В литературе также имеются сообщения о случаях деструктивной (некротизирующей) пневмонии у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [12, 14]. Такие пациенты, как правило, имели плохой прогноз выздоровления.

Клиническое наблюдение. Пациентка П. (50 лет) находилась на стационарном лечении в клинических больницах г. Минска около 2,5 мес.

(с 25.05.2021 г. по 12.08.2021 г.). Первые 7 дней она лечилась в общесоматическом отделении, куда поступила с жалобами на общую слабость, кашель с мокротой, умеренную одышку при физической нагрузке, высокую температуру (первые три дня до 39,8-40  С). При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) № 1 выявлена картина двухсторонней полисегментарной пневмонии с наличием множественных участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и фиброзных тяжей в базальных отделах легких (рис. 1 а, б). Объем поражения составил 25% ткани легких.

После получения подтверждения инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (положительный результат теста на РНК вируса в мазке со слизистой носоглотки) пациентка была переведена в специализированное пульмонологическое отделение по лечению COVID-19 с диагнозом «вирусная пневмония». При дообследовании у нее выявлены следу-

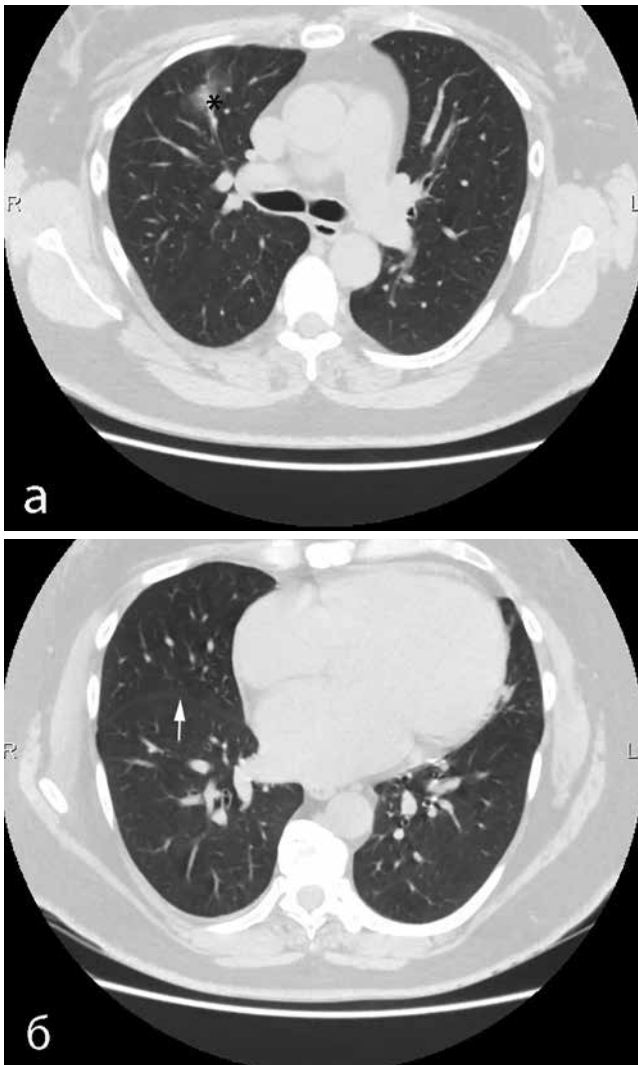


Рис. 1. КТ ОГК № 1 пациентки П. от 25.05.2021. а – уплотнение по типу «матового стекла» (*), б – фиброзный тяж (стрелка).

Аксиальная проекция

Fig. 1. A 50-year-old female patient. Axial chest CT scans (26.05.2021) show а – ground glass opacity (GGO) and б – pulmonary parenchymal band

яющие сопутствующие заболевания: сахарный диабет второго типа, ожирение 2-3-й ст., артериальная гипертензия 2-й ст., риск 4, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз; острый гингивит.

Через 20 дней после первого рентгенологического исследования на фоне стойкого повышения температуры тела до 38°C на КТ ОГК № 2 отмечены уменьшение протяженности участков изменения легочной ткани по типу «матового стекла» и появление на их месте участков тяжистой консолидации. В обоих легких (в S₆ справа и S₁ слева) обнаружены солидные образования, а в нижней доле правого легкого – очаговое образование неоднородной плотности (+23, +25 ед. Н) размером 104,7 × 89,3 × 79,3 мм (рис. 2 а, б). Одновременно выявлено нарушение проходимости субсегментарных бронхов Б₇, Б₈ и Б₉ с ателектазом S₇, S₈ и S₉ сегментов правого легкого, правосторон-

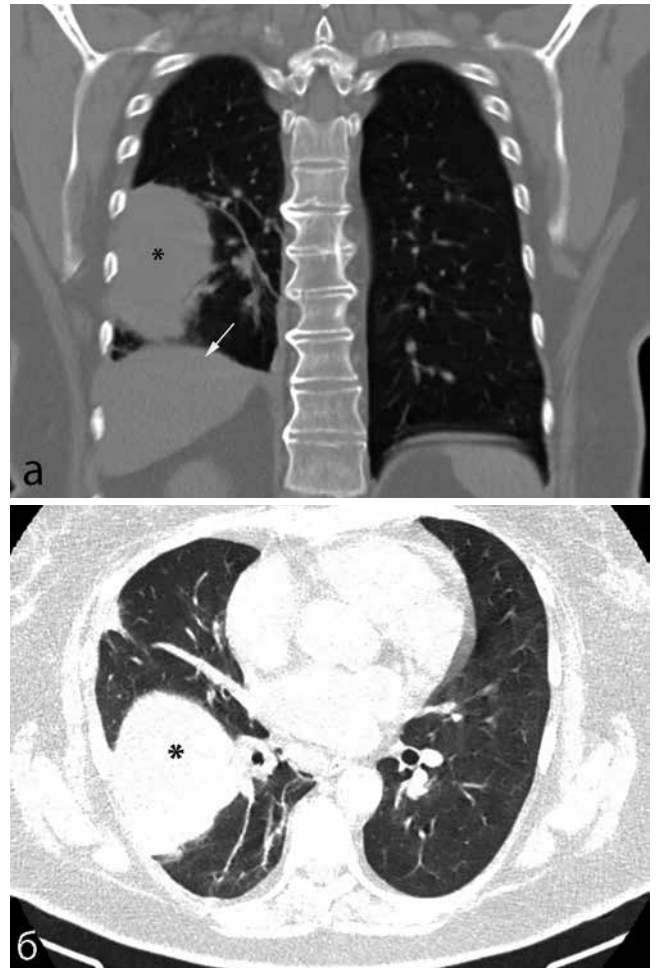


Рис. 2. КТ ОГК № 2 пациентки П. от 15.06.2021. Образование высокой плотности в нижней доле правого легкого (*), выпот в плевральной полости (стрелка). а – фронтальная, б – аксиальная проекция

Fig. 2. A 50-year-old female patient. Chest CT scans (15.06.2021) show solitary lesion in the lower lobe of the right lung (*) and pleural effusion (arrow). а – frontal, б – axial scan

ний малый гидроторакс (рис. 2б), а также умеренно выраженная внутригрудная лимфаденопатия.

При проведении бронхоскопии диагностирован двухсторонний диффузный катаральный бронхит 1-й ст., в просвете бронхов незначительное количество слизистого отделяемого, устья долевых и сегментарных бронхов правильной конфигурации полностью проходимы.

Данные лабораторных анализов на момент проведения КТ ОГК № 2: С-реактивный белок – 189,34 мг/л, D-димер – 780 нг/мл, СОЭ – 94 мм/ч, лейкоциты – $22,97 \times 10^9$, интерлейкин-6 – 978 пг/мл. В мокроте выявлен рост колоний *Klebsiella pneumoniae* в концентрации 10^4 КОЕ/мл. Результаты анализа мокроты: кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены, рост колоний микобактерий туберкулеза не получен.

При повторении КТ ОГК (№ 3) через месяц после № 2 выявлено, что солидные образования в сегмен-

тах S_6 справа и S_1 слева незначительно уменьшились в размерах. В S_8 справа в области гиподенсивной зоны сформировалась полость деструкции размером $33,8 \times 28,8 \times 30$ мм, которая имеет сообщение с плевральной полостью (рис. 3). В сегменте S_9 справа сохранился участок консолидации с мелкими очагами распада. На уровне нижней и верхней доли правого легкого выявлено присутствие частично осумкованной жидкости. Справа на уровне нижней доли отмечалось утолщение париетальной и висцеральной плевры. В жидкости плевральной полости в направлении от полости деструкции прослеживаются пузырьки газа.

Данные лабораторных анализов на момент проведения КТ ОГК № 3: С-реактивный белок – 38,87 мг/л, ферритин – 444,9 нг/мл, D-димер – 1 203 нг/мл, СОЭ – 63 мм/ч, лейкоциты – $6,47 \times 10^9$, интерлейкин 6 – 21,1 пг/мл.

С учетом рентгенологических данных, свидетельствующих о формировании абсцесса в нижней доле

правого легкого, отрицательных анализов на РНК SARS-CoV-2 пациентка была переведена в отделение гнойной торакальной хирургии, в котором находилась 23 дня.

В хирургическом отделении при рентгеноскопии органов грудной клетки с правой стороны на уровне нижних отделов легкого визуализировались признаки паракостального плеврита. При КТ ОГК № 4 с внутривенным бюлюсным усилением (04.08.2021 г.) выявлена положительная динамика по сравнению с обследованием № 3. Значительно сократился объем содержимого в правой плевральной полости (рис. 4 а) и уменьшились размеры зоны инфильтративно-деструктивных изменений со скоплением воздуха в S_8 сегменте правого легкого (рис. 4 б), а также зоны консолидации легочной ткани с пузырьком газа в $S_{1,2}$ сегментах левого легкого. Рентгенологические признаки тромбоэмболии ветвей легочной артерии не выявлены.

Лечение COVID-19-пневмонии включало прием надропарина кальция, гепарина, парацетамола, метилпреднизолона, дексаметазона и АЦЦ. После диагностирования деструктивной вирусно-бактериальной пневмонии и абсцесса легкого пациентка получала тазобактам, имипенем-циклостатин, колистиметат натрия, амоксициллин-кловулановую кислоту, цефепим гидрохлорид, метронидазол, моксифлоксацин.

Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном стабильном состоянии для продолжения амбулаторного лечения по месту жительства. При выписке С-реактивный белок – 69,1 мг/л, незначительно повышенная СОЭ (39 мм/ч). Уровень прокальцитонина – 0,15 нг/мл. Антитела к SARS-CoV-2: IgM – отрицательные, IgG – положительные.

Заключительный диагноз: «Коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелая форма. Осложнения: двухсторонняя полисегментарная деструктивная вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение. Д1. Острый абсцесс нижней доли правого легкого с прорывом в плевральную полость. Правосторонняя ограниченная паракостальная эмпиема плевры. Правосторонний поствоспалительный пневмоплеврофиброз».

Комментарий

Нами описан случай вторичной бактериальной пневмонии, осложненной острым абсцессом легкого, которой предшествовало первичное поражение легочной ткани вирусом SARS-CoV-2. Первые клиничко-лабораторно-рентгенологические признаки гнойно-некротического воспаления появились только через 20 дней после получения положительного результата ПЦР-теста на РНК вируса в мазке со слизистой носоглотки. Основанием для постановки диагноза было выявление при КТ ОГК в гиподенсивной области легкого полости деструк-

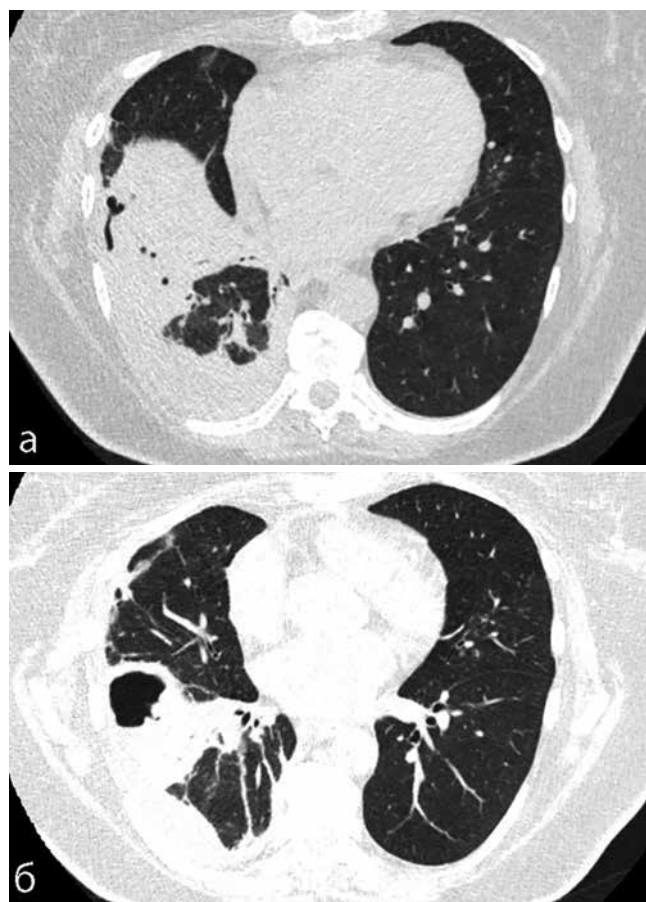


Рис. 3. КТ ОГК № 3 пациентки П. от 19.07.2021. а – присутствие воздуха и жидкости в правой плевральной полости, б – паренхиматозный инфильтрат в правом легком, который содержит полость, заполненную воздухом. Аксиальные проекции

Fig. 3. A 50-year-old female patient. Axial chest CT scans (19.07.2021) show the presence of pleural effusion and air in the right pleural cavity (a) and the parenchymal infiltrate in the right lung with air-filled cavity (b)

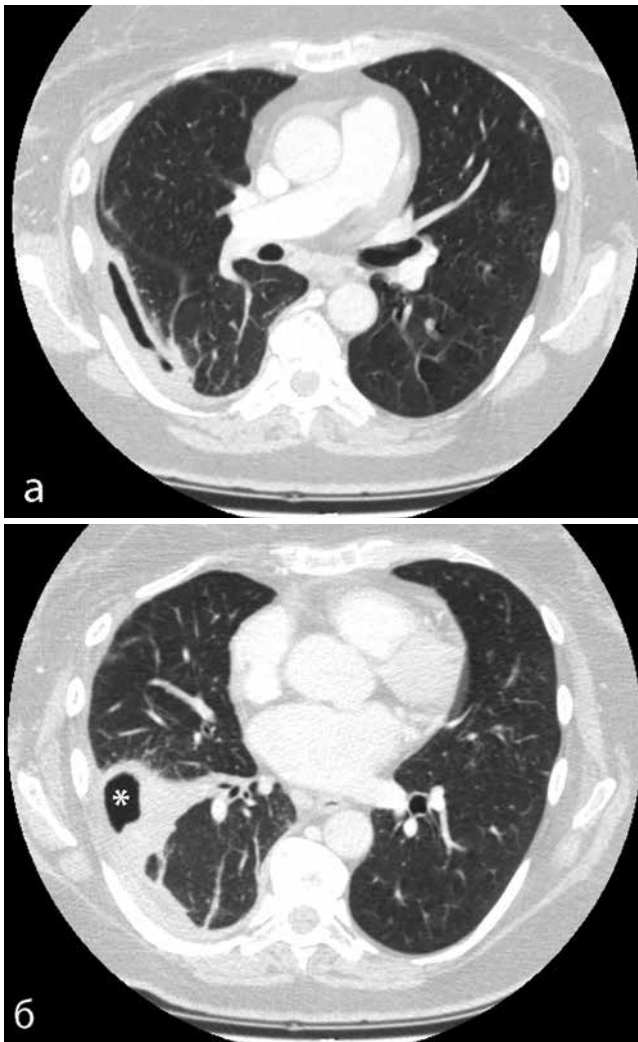


Рис. 4. КТ ОГК № 4 с внутривенным болюсным усилением пациентки П. от 04.08.2021. а – ограниченная паракостальная эмпиема плевры (между листками плевры узкая щель, заполненная воздухом), б – полость абсцесса (*) в паренхиматозном инфильтрате, заполненная воздухом. В обоих легких повсеместно присутствуют фиброзные тяжи

Fig. 4. A 50-year-old female patient. Axial chest CT scans (04.08.2021). а – local paracostal purulent pulmonary effusion (a narrow gap between the two sheets of the pleura filled with air), б – the abscess cavity (*) in the parenchymal infiltrate filled with air. Pulmonary parenchymal bands are spread widely in both lungs

ции, которая сообщалась с плевральной полостью. Задержка формирования полости абсцесса потребовала проведения дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как туберкулез и рак легкого. Еще одной особенностью описанного клинического случая является дренирование абсцесса в плевральную полость, а не в просвет бронха, что связано с локализацией абсцесса на периферии легкого. В верхней доле левого легкого в области уплотнения легочной ткани также обнаружена воздушная полость небольшого диаметра, которая с плевральной полостью не сообщалась.

Представленное наблюдение похоже на клинический случай, описанный В. Renaud-Picard et al. [15], там диагностировали образование абсцесса легкого более чем через месяц после появления симптомов COVID-19-пневмонии, к тому времени пациент уже был выписан из стационара. При этом авторы считают, что это первый известный в литературе случай постковидного абсцесса. По данным нашего наблюдения (включая результаты КТ), нет оснований утверждать, что пациентка полностью излечилась от вирусной пневмонии.

К числу наиболее актуальных «типичных» бактериальных возбудителей бактериальной пневмонии среди прочих микроорганизмов относится энтеробактерия *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) [4, 16]. Именно эти микроорганизмы выявлены при культивировании мокроты у нашей пациентки. Вместе с тем, по данным литературы, деструктивные пневмонии в период до пандемии COVID-19 чаще всего вызывались стафилококками [1]. Следует также отметить, что из содержимого плевральной полости, в которую дренировался абсцесс, микроорганизмы не высеяны.

В описанном нами случае деструктивная пневмония, осложненная абсцессом легкого, характеризовалась тяжелым течением, что обусловлено рядом объективных причин. В соответствии с данными литературы, факторами риска такого течения являлись возраст пациентки, избыточная масса тела и ожирение, а также коморбидная патология, в частности сахарный диабет второго типа [3]. При этом у пациентки отсутствовали судорожные припадки, а также не регистрировались бульбарные расстройства и нарушения когнитивных функций – факторы риска аспирации содержимого ротовой полости и верхних дыхательных путей, которые могут способствовать формированию абсцесса легкого [16].

Нельзя исключить, что формированию абсцесса легкого способствовало назначение для лечения COVID-19-пневмонии кортикостероидов. Известно, что эти препараты, наряду с противовоспалительным эффектом, обладают также иммуносупрессивным действием [8, 9].

Некроз клеток/тканей обычно развивается из-за их плохой оксигенации в результате атипичного воспалительного процесса, связанного с продукцией токсинов, выделяемых возбудителем, или вторично по причине васкулита и венозного микротромбоза [1]. По мнению М. Nizami et al. [14], при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 центральное место в гипоксии легочной ткани, приводящей к ее некрозу, играют тромбозы. Во время аутопсии пациентов с COVID-19-пневмонией в легких А. Maiese et al. [13] выявили выраженную капиллярную конгестию в сочетании с микротромбозами мелких легочных сосудов. Об образовании тромбов в кровяном русле может свидетельствовать повышение концентрации D-димера [2]. В анализируемом клиническом случае концентрация этого

маркера тромбообразования была увеличена почти в 5 раз по сравнению с референсными значениями. Однако тромбы в крупных ветвях легочной артерии при КТ ангиографии не выявлены.

Пациентка лечилась консервативно, назначением антибиотиков, что привело к положительной

динамике клинико-рентгенологической картины болезни. При размерах абсцесса менее 6 см в диаметре его хирургическое дренирование не рекомендуется [16]. Абсцесс в нижней доле правого легкого самопроизвольно дренировался в плевральную полость.

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. Белобородов В. Б. Некротизирующая пневмония: особенности патогенеза, клинической картины и тактики лечения // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 22-29.
2. Гудима Г. О., Хаитов Р. М., Кудлай Д. А., Хаитов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 3. – С. 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
3. Чучалин А. Г. Затяжная пневмония // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 5-14.
4. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А., Рачина С. А., Фесенко О. В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 84-126.
5. Beaucoté V., Plantefève G., Tirolien J.A., Desaint P., Fraissé M., Contou D. Lung abscess in critically ill coronavirus disease 2019 patients with ventilator-associated pneumonia: a French monocenter retrospective study // Crit. Care Explor. – 2021. – Vol. 3, № 7. – P. e0482.
6. Blaize M., Mayaux J., Nabet C., Lampros A., Marcelin A. G., Thellier M., Piarroux R., Demoule A., Fekkar A. Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient // Emerg. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 1636-1637.
7. Blonz G., Kouatchet A., Chudeau N., Pontis E., Lorber J., Lemeur A., Planche L., Lascarrou J.B., Colin G. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region // Crit. Care. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 1-12.
8. Cohn L. A. Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents // Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.). – 1997. – Vol. 12, № 3. – P. 150-156.
9. Coutinho A. E., Chapman K. E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights // Mol. Cell. Endocrinol. – 2011. – Vol. 335, № 1. – P. 2-13.
10. Dalponte R. D. S., Heluany G. C. V., Michels M., Madeira K., Prado C. D. E. Surgical treatment of necrotizing pneumonia in children: a 10-year assessment // Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. – 2020. – Vol. 47. – P. e20202374.
11. Duployez C., Le Guern R., Tinez C., Lejeune A. L., Robriquet L., Six S., Loiez C., Wallet F. Panton-valentine leukocidin-secreting staphylococcus aureus pneumonia complicating COVID-19 // Emerg. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1939-1941.
12. Goursaud S., Mombrun M., du Cheyron D. COVID-19 necrotising pneumonia and extracorporeal membrane oxygenation: a challenge for anticoagulation // ERJ Open Res. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 00182-2020.
13. Maiese A., Manetti A. C., La Russa R., Di Paolo M., Turillazzi E., Frati P., Fineschi V. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review // Forensic Sci. Med. Pathol. – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 279-296.
14. Nizami M., Grieco C., Hogan J., Aresu G. Surgical management of a COVID-19-associated necrotic pneumonia // BMJ Case Reports CP. – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. e240766.
15. Renaud-Picard B., Gallais F., Riou M., Zouzou A., Porzio M., Kessler R. Delayed pulmonary abscess following COVID-19 pneumonia: a case report // Respir. Med. Res. – 2020. – Vol. 78. – P. 100776.
16. Sabbula B. R., Rammohan G., Akella, J. Lung abscess // StatPearls [Internet]. 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555920> (дата обращения: 02.10.21).

REFERENCES

1. Beloborodov V.B. Necrotizing pneumonia: pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Practical pulmonology*, 2017. no. 4. pp 22-29. (In Russ)
2. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198-210. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
3. Chuchalin A.G. Slowly-resolving pneumonia. *Pulmonologiya*, 2014, no. 3, pp. 5-14. (In Russ)
4. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prophylaxis of severe community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015, vol. 17, no. 2, pp. 84-126. (In Russ)
5. Beaucoté V., Plantefève G., Tirolien J.A., Desaint P., Fraissé M., Contou D. Lung abscess in critically ill coronavirus disease 2019 patients with ventilator-associated pneumonia: a French monocenter retrospective study. *Crit. Care Explor.*, 2021, vol. 3, no. 7, p. e0482.
6. Blaize M., Mayaux J., Nabet C., Lampros A., Marcelin A.G., Thellier M., Piarroux R., Demoule A., Fekkar A. Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 7, pp. 1636-1637.
7. Blonz G., Kouatchet A., Chudeau N., Pontis E., Lorber J., Lemeur A., Planche L., Lascarrou J.B., Colin G. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Critical Care*, 2021, vol. 25, no.1, pp. 1-12.
8. Cohn L.A. Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.*, 1997, vol. 12, no. 3, pp. 150-156.
9. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2011, vol. 335, no.1, pp. 2-13.
10. Dalponte R. D. S., Heluany G. C. V., Michels M., Madeira K., Prado C. D. E. Surgical treatment of necrotizing pneumonia in children: a 10-year assessment. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2020, vol. 47, p. e20202374.
11. Duployez C., Le Guern R., Tinez C., Lejeune A.L., Robriquet L., Six S., Loiez C., Wallet F. Panton-Valentine leukocidin-secreting staphylococcus aureus pneumonia complicating COVID-19. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 8, pp. 1939-1941.
12. Goursaud S., Mombrun M., du Cheyron D. COVID-19 necrotising pneumonia and extracorporeal membrane oxygenation: a challenge for anticoagulation. *ERJ Open Res.*, 2020, vol. 6, no. 2, pp. 00182-2020.
13. Maiese A., Manetti A.C., La Russa R., Di Paolo M., Turillazzi E., Frati P., Fineschi V. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci. Med. Pathol.*, 2021, vol. 17, no. 2, pp. 279-296.
14. Nizami M., Grieco C., Hogan J., Aresu G. Surgical management of a COVID-19-associated necrotic pneumonia. *BMJ Case Reports CP*, 2021, vol. 14, no. 6, p. e240766.
15. Renaud-Picard B., Gallais F., Riou M., Zouzou A., Porzio M., Kessler R. Delayed pulmonary abscess following COVID-19 pneumonia: a case report. *Respir. Med. Res.* 2020, vol. 78, p. 100776.
16. Sabbula B.R., Rammohan G., Akella, J. Lung abscess. *StatPearls* [Internet]. 2020. Retrieved October 02, 2021, from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555920>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
220116, Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, д. 83.

Каленчиц Тамара Ивановна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
физиотерапии и медицинской реабилитации.
Тел.: (+375) 296400792.
E-mail: kalenchic@gmail.com
ORCID: <http://org/0000-0003-0387-4937>

Кабак Сергей Львович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой морфологии человека.
Тел.: (+375) 296588339.
E-mail: mjm1980@yandex.ru
ORCID: <http://org/0000-0002-7173-1818>

УЗ «6-я Городская клиническая больница»,
220037, г. Минск, Уральская ул., д. 5, корп. 1.

Примаков Сергей Владимирович

врач пульмонологического отделения № 1.
Тел.: (+375) 172454719.
E-mail: sergey1994primak@gmail.com

Шириналиев Наиль Машиди оглы

врач пульмонологического отделения № 1.
Тел.: (+375) 291973519.
E-mail: Shirinaliyevn@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Tamara I. Kalenchits

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Physiotherapy and Medical Rehabilitation Department.
Phone: (+375) 296400792.
Email: kalenchic@gmail.com
ORCID: <http://org/0000-0003-0387-4937>

Sergey L. Kabak

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Human Morphology Department.
Phone: (+375) 296588339.
Email: mjm1980@yandex.ru
ORCID: <http://org/0000-0002-7173-1818>

City Clinical Hospital no. 6,
Build. 1, 5, Uralskaya St., Minsk, 220037.

Sergey V. Primak

Physician of Pulmonology Unit no. 1.
Phone: (+375) 172454719.
Email: sergey1994primak@gmail.com

Nail M. Shirinaliev

Physician of Pulmonology Unit no. 1.
Phone: +375(291973519),
Email: Shirinaliyevn@gmail.com

Поступила 28.10.2021

Submitted as of 28.10.2021

3,000+
сотрудников
2001
70+ год основания
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

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

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

на правах рекламы

www.r-pharm.com



Оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве

Л. В. СЛОГОЦКАЯ^{1,2}, Е. М. БОГОРОДСКАЯ^{1,2}, Л. Ф. ШАМУРАТОВА¹, Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в разные периоды – до и после начала использования кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в качестве дополнительного метода диагностики.

Материалы и методы. Дизайн работы – сплошное наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование. Взяты 2 разных периода: первый – 2014-2016 гг., когда скрининг туберкулезной инфекции проводили у всех детей от 1 до 17 лет (включительно) при помощи пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в учреждениях первичной медико-санитарной помощи детскому населению, а затем детей с увеличением реакции направляли в противотуберкулезный диспансер, где при необходимости их обследовали при помощи кожной пробы с АТР; второй период – 2018-2020 гг., когда детям 1-7 лет проводили пробу Манту и при подозрении на развитие туберкулезной инфекции – кожную пробу с АТР как в учреждениях общей лечебной сети, так и в условиях противотуберкулезного учреждения. В первые 3 года обследовано 1 864 137, а во вторые 3 года – 2 078 800 детей в возрасте 1-7 лет.

Результаты. Среди детей 1-7 лет, которым проводится двухэтапный скрининг (сначала пробой Манту, затем у лиц с положительной реакцией – пробой с АТР), из направленных к фтизиатру только 10-12% подлежали диспансерному наблюдению. Таким образом, с внедрением нового приказа по скринингу туберкулезной инфекции у детей двумя пробами эта доля не изменилась по сравнению с предыдущими годами, когда скрининг проводился только одной пробой Манту.

Причина, по которой почти 90% детей из тех, кто был направлен в ПТД, не подлежали диспансерному наблюдению, состоит в следующем: дети, у которых ранее уже был зафиксирован «выраж» туберкулиновых проб, наряду со всеми, опять проходят скрининг пробой Манту, несмотря на то что наблюдаются или наблюдались ранее в противотуберкулезном диспансере по поводу первичного инфицирования.

Рекомендации:

1. В настоящее время в диспансерной группировке отсутствует деление VI группы на подгруппы А, Б, В. Почему не считать инфицированием переход отрицательной реакции на пробу Манту в положительную, и при этом увеличение реакции должно составить не менее 6 мм.
2. Поскольку приказ МЗ РФ № 124н позволяет проводить постановку пробы с АТР при подозрении на инфицирование уже в первичном звене здравоохранения, целесообразно направлять к фтизиатру уже прошедших предварительно эту пробу.
3. Ребенок с «выражом» реакций на пробу Манту не должен проходить повторно скрининг с помощью этой пробы, ограничившись пробой с АТР. При появлении впервые положительной реакции на пробу с АТР это следует считать «выражом» данной пробы, ребенку в этом случае следует проводить компьютерную томографию (КТ) и превентивную терапию. Если в последующие годы реакция на АТР увеличится не менее чем на 6 мм после проведенной ранее превентивной терапии, ребенка повторно следует направить на КТ для исключения развития туберкулеза.

Ключевые слова: дети, туберкулинодиагностика, проба с АТР (диаскинтест), выявление туберкулезной инфекции

Для цитирования: Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-14-21>

Evaluation of Effectiveness of Mass Screening for Tuberculosis Infection in Children from 1 to 7 Years Old in Moscow

L. V. SLOGOTSKAYA^{1,2}, E. M. BOGORODSKAYA^{1,2}, L. F. SHAMURATOVA¹, T. A. SEVOSTYANOVA¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children aged 1 to 7 years in different periods – before and after the use of tuberculosis recombinant allergen skin test (TRA) in primary health care as an additional diagnostic method.

Subjects and Methods. The study was designed as continuous observational prospective-retrospective study. Two different periods were assessed: the first one was 2014-2016 when screening for tuberculosis infection was performed in all children from 1 to 17 years (inclusive) using Mantoux test with 2 TU PPD-L in pediatric primary health care, and then children suspected to have a positive reaction were referred to TB dispensary where they were examined with a skin test with TRA if necessary. The second period was from 2018 to 2020 when children of 1-7 years old were given Mantoux test and if tuberculosis infection was suspected, a skin test with TRA was done both in primary health care network and TB units. In the first 3 years, 1,864,137 children were examined and in the second 3 years, 2,078,800 children from 1 to 7 years old were examined.

Results. Among children of 1-7 years old who were screened by two stages (initial Mantoux test, and then in those who had a positive reaction, the TRA test was used), only 10-12% of those referred to a phthisiologist were subject to dispensary follow-up. Thus, with the implementation of the new edict on screening for tuberculosis infection in children with two tests, this proportion has not changed compared to previous years, when screening was carried out only with one Mantoux test.

The reason why almost 90% of the children who were referred to TB Dispensary were not subject to dispensary follow-up is the following: children who have had previous conversion of tuberculin tests, along with everyone else are again screened with Mantoux test despite being previously followed up by TB dispensary due to the primary infection.

Recommendations:

1. Currently, there is no division of Group VI into Subgroups A, B, C in the dispensary follow up grouping. Why should conversion of Mantoux test reaction from negative into positive not be considered an infection, and the increase in the reaction must be at least 6 mm.
2. Since Order No. 124n of the Russian Ministry of Health allows testing with TRA in the primary health care in case of suspected infection, it is advisable to refer those who have already had this test to a phthisiologist.
3. A child with conversion of Mantoux test should not be re-screened with Mantoux test but the TRA test should be used. If a positive reaction to the TRA test occurs for the first time, it should be considered as conversion of this test, and in this case the child should be examined by computed tomography (CT), and preventive therapy should be prescribed. If in subsequent years the TRA reaction increases by at least 6 mm after previous preventive therapy, the child should be re-referred for CT to rule out the development of active tuberculosis.

Key words: children, tuberculin diagnostics, TRA test (diakintest), detection of tuberculosis infection

For citations: Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Evaluation of effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children from 1 to 7 years old in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 14-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-14-21>

Для корреспонденции:

Слогодская Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:

Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Ежегодно в мире выявляется 10 млн новых случаев активного туберкулеза, из них приблизительно 10% приходится на детей в возрасте до 15 лет, что приводит примерно к 80 000 смертельных исходов [23].

Доля детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), у которых впоследствии развивается туберкулез, значительно выше, чем среди взрослых [15].

Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не будут достигнуты без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ. Это стимулирует разработки новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) [22, 25].

Профилактическое лечение лиц, имеющих риск перехода ЛТИ в болезнь, – ключевой компонент документа ВОЗ по стратегии ликвидации туберкулеза «END-TB strategy» 2016-2035 [24].

Туберкулиновые пробы основаны на определении повышенной чувствительности замедленного типа, возникшей вследствие заражения МБТ, нетуберкулезными микобактериями или иммунизации вакциной BCG [2, 3, 21]. Большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствует в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и в нетуберкулезных микобактериях [9]. Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе) [19], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулеза) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсibilизацией нетуберкулезными микобактериями [17].

В современных условиях для выявления туберкулезной инфекции в мире используется в основном

проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (внутрикожная инъекция туберкулина). В России в последние годы эта проба применяется в качестве первого этапа для выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет, а также при отборе детей на ревакцинацию BCG в 6-7 лет согласно приказам Минздрава России [4, 5].

Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало бесспорное влияние на понимание биологии данного возбудителя [12]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis BCG* [13, 14] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее полно описанных антигенов, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан для внутрикожного теста препарат диаскинест, представляющий собой аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), куда входит гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 – CFP-10, продуцируемый *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [1].

По результатам клинических испытаний, которые показали высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей [3], АТР (препарат диаскинест) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения [7].

В обзорах стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза (END TB strategy) [24] определены приоритетные задачи, в том числе разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза и ЛТИ у детей, включая систематический скрининг. Биомаркер должен иметь низкую стоимость для выявления туберкулеза на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика

туберкулеза в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, так как считается, что детский туберкулез оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения из-за низкой контагиозности. Однако интерес к диагностике туберкулеза у детей набирает обороты, в том числе в плане изучения новых биомаркеров туберкулезной инфекции [16].

В настоящее время в России дети с первого года жизни до 7 лет подлежат ежегодной туберкулинодиагностике с помощью пробы Манту согласно приказу Минздрава России № 124н [5]. Этот же приказ регламентирует проведение скрининга на туберкулез у детей с 8 до 17 лет только при помощи кожной пробы с АТР.

Поскольку этот приказ дает возможность использовать пробу с АТР в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи, то это позволяет использовать данную пробу при наличии показаний и у детей до 7 лет, в частности при дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии.

До 2020 г. сохранялся следующий подход к группировке диспансерного наблюдения детей при увеличении реакции на пробу Манту: переход отрицательной реакции в положительную («вираж» пробы) расценивается как первичное инфицирование МБТ, и детей наблюдали в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН). Но если ранее была уже положительная реакция, расцененная как поствакцинальная аллергия, и размер реакции (папулы) на пробу увеличился на 6 мм, то это также считается инфицированием МБТ, дети подлежат наблюдению в VIB ГДН, а если размер папулы достигнет 17 мм – в VIB ГДН.

С 2020 г., согласно приказу Минздрава России № 127н [6], диспансерная группировка изменена, всех детей с измененной реакцией на кожные пробы наблюдают в VIA ГДН.

При положительной реакции на пробу с АТР детей направляют к фтизиатру для углубленного обследования – им выполняют компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при необходимости – бактериологическое и молекулярно-генетическое обследование на МБТ.

Цель: оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве в разные периоды – до и после начала использования кожной пробы с АТР в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в качестве дополнительного метода диагностики.

Материалы и методы

Дизайн работы – сплошное наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование. Взяты 2 разных периода. Первый – 2014-2016 гг., когда скрининг туберкулезной инфекции проводили у

всех детей от 1 до 17 лет (включительно) при помощи пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в учреждениях первичной медико-санитарной помощи детскому населению, а затем выявленных детей с увеличением реакции направляли в противотуберкулезный диспансер (ПТД), где им при необходимости проводили кожную пробу с АТР. При положительной пробе выполняли КТ ОГК и другие обследования для исключения туберкулеза. Второй период – 2018-2020 гг., когда в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» детям 1-7 лет проводили пробу Манту, при подозрении на развитие туберкулезной инфекции – кожную пробу с АТР как в учреждениях общей лечебной сети, так и в условиях противотуберкулезного учреждения. По результатам иммунодиагностики детей направляли к фтизиатру – как тех, у кого выявлена положительная или сомнительная реакция на пробу с АТР, так и с отрицательной реакцией, если был «вираж» или нарастание реакции на пробу Манту.

Фтизиатры назначали детям с положительной реакцией на АТР КТ ОГК и другие исследования для диагностики или исключения туберкулеза. Детей с установленным диагнозом туберкулеза направляли на лечение в стационар, а при исключении локальных поражений туберкулезного характера – наблюдали в VIA, -Б, -В ГДН с ЛТИ, а при наличии неактивных посттуберкулезных изменений (ПТИ) – в IIIA ГДН. Дети с ЛТИ и ПТИ при наличии положительных реакций на пробу с АТР получали превентивную химиотерапию.

С 2020 г. диспансерная группировка, в соответствии с приказом Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 127н, была изменена: лица с ЛТИ стали наблюдаться в VIA ГДН, а впервые выявленные с ПТИ – в VIB ГДН (ранее – IIIA ГДН).

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010. Использовали критерии описательной статистики, для оценки обобщаемости отдельных показателей, наряду с расчетом частоты (в %), определяли 95%-ный доверительный интервал (ДИ), статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализируя результаты скрининга в Москве в первой группе (2014-2016 гг.), можно отметить практически одинаковые результаты каждый год (табл. 1). Обследовано пробой Манту 97,4-97,8% подлежащих детей в возрасте от 1 до 7 лет. Результаты пробы Манту отличались незначительно – положительные реакции отмечены у 68,7-71,7%. Частота положительных реакций на пробу Манту обусловлена в

Таблица 1. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей в возрасте 1-7 лет в г. Москве в 2014-2016 гг.

Table 1. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2014-2016

Год	Обследовано пробой Манту		Из них выявлено реакций				Направлено в ПТД туберку- линположи- тельных		Обследовано в ПТД		Взято на учет по группам ДН					
			сомнительных		положительных						VIA		VIB		VIB	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2014	595 855	97,4	43 451	7,3	409 433	68,7	47 764	11,7	44 971	94,2	4 069	1,0	373	0,09	393	0,1
2015	583 924	97,4	40 625	7,0	407 971	69,9	43 784	10,7	42 047	96,0	3 772	0,65	358	0,06	343	0,06
2016	684 358	97,8	53 630	7,8	490 366	71,7	51 359	10,5	49 509	96,4	5 291	1,1	74	0,02	56	0,01

основном результатом поствакцинальной аллергии, поскольку накопление первичного инфицирования МБТ, гиперергии и усиления реакции на туберкулин за весь детский и подростковый период незначительны – менее 1% в год (тенденция сохранялась на протяжении предшествующих 15 лет), а частота положительных реакций в популяции – выше 70%.

Направлены в ПТД для дополнительного обследования лишь 10,5-11,7% от лиц с положительной реакцией – это дети с впервые положительной или усилившейся реакцией на пробу Манту. После дообследования в ПТД взяты под наблюдение в группы с ЛТИ 10-12% от обследованных. Так, в 2016 г. было направлено к фтизиатру 51 359 человек, или 10,5% от туберкулин-положительных. Выявлено с туберкулезом 56 человек, или 0,01% от туберкулин-положительных, с ПТИ – 74 человека, или 0,02%, с ЛТИ – 5 291 человек, или 1,1%. Всего с ЛТИ, ПТИ и туберкулезом взяты на учет 5 421 ребенок, или 10,6% от обследованных у фтизиатра (табл. 2).

Таким образом, 89,4% детей, направленных к фтизиатру, в дальнейшем не подлежали какому-либо наблюдению. Это результат как низкой специфичности пробы Манту, положительная реакция на которую требует дифференциации поствакцинальной и инфекционной аллергии у фтизиатра путем постановки пробы с АТР, так и неоправданного направления на повторный скрининг тех, кто уже наблюдался ранее в диспансере по поводу инфицирования МБТ. У фтизиатра зачастую нет уверенности в том, что «вираж» действительно имел место ранее, если размеры папулы были небольшими (немногим более 5 мм), поэтому подтверждением инфицирования может служить увеличение реакции на 6 мм, но тогда ребенок попадал уже не VIA ГДН с «виражом», а в VIB ГДН с усилением реакции на 6 мм и более.

Таким образом, низкий процент направления к фтизиатру лиц с положительной реакцией на пробу Манту при массовом скрининге объясняется несколькими причинами:

1. Массовый скрининг проводился повторно тем детям, у кого уже ранее была подтверждена поствакцинальная аллергия и реакция на пробу Манту не изменилась – размер папулы остался прежним.

2. Массовый скрининг проводился повторно тем, у кого уже ранее была установлена первичная туберкулезная инфекция («вираж», либо усиление реакции на 6 мм и более, либо гиперергия на пробу Манту). Хотя совершенно непонятно, почему они разделялись на три подгруппы – все это инфицирование МБТ. Так, увеличение реакции на 6 мм может достичь размера гиперергической реакции (17 мм), а «вираж», или впервые положительная реакция, может оказаться погрешностью измерения: если, например, в предыдущем году у ребенка была папула 4 мм, а в настоящем – 5 мм, что подходит под определение «вираж». Подход к обследованию и лечению детей с первичным инфицированием МБТ был стандартным: постановка им пробы с АТР и при ее положительной реакции – КТ ОГК и превентивная химиотерапия.

Вполне закономерно, что у ребенка в возрасте до 7 лет при установленном ранее инфицировании МБТ по положительной пробе Манту и отрицательной пробе с АТР, видимо, необходимо было в последующие годы повторить только последнюю, без предварительной постановки пробы Манту.

Во второй группе (2018-2020 гг.), когда скрининг проводили по приказу Минздрава России № 124н, общей медицинской сети была дана возможность постановки пробы с АТР у себя и не направлять к фтизиатру лиц с подозрением на инфицирование МБТ при отрицательной реакции на АТР и при от-

Таблица 2. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей 1-7 лет в г. Москве в 2016 г.

Table 2. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2016

Возраст	Число лиц, подлежащих обследованию пробой Манту	Из них обследовано		Из них выявлено реакций				Направлено в ПТД из туберкулинположительных		Обследовано в ПТД от направленных		Из обследованных у фтизиатра взято по группам диспансерного наблюдения					
				сомнительных		положительных						VI		IIIA		I	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
0-7	698 937	684 358	97,8	53 630	7,8	490 366	71,7	51 359	10,5	49 509	96,4	5 291	10,7	74	0,14	56	0,11

сутствии клинических симптомов, подозрительных на туберкулез, и факторов риска заболевания туберкулезом. Предполагалось, что это снизит нагрузку на фтизиатра и освободит детей и их родителей от дополнительного обследования в противотуберкулезном учреждении.

В эти годы результаты скрининга, так же как и в первой группе, незначительно отличались друг от друга (табл. 3-4). Охват пробой Манту составил 95,2-96,0% подлежащих детей, положительные реакции отмечены у 66,6-72,2%, как и в прежние годы.

В 2018, 2019, 2020 г. дообследовано при помощи пробы с АТР на этапе скрининга различное число детей в возрасте от 1 до 7 лет с положительной реакцией на пробу Манту: 4,6; 3,9; 2,9% соответственно. Очевидно, что снижение доли обследованных было обоснованно, и именно с подозрением на туберкулезную инфекцию дети обследованы пробой с АТР. Это сказалось на том, что чем меньше была доля обследованных, тем больше была доля лиц с положительной реакцией: 1,6; 1,8; 2,4% соответственно.

Так, из группы детей 1-7 лет в 2020 г. (табл. 4) к фтизиатру на обследование были направлены не только дети с положительной пробой с АТР, но, как и в прошлые годы, с нарастающей и гиперергической реакциями на пробу Манту – всего обследовано 27 559 детей, или 6,0% от лиц с положительной реакцией на пробу Манту. А взято на учет с активным туберкулезом, ЛТИ и ПТИ всего 3 329 детей, или 12,1% от обследованных у фтизиатра, то есть от направленных к фтизиатру детей не были взяты на диспансерный учет в связи с отсутствием показаний 87,9%, как и в первой группе в 2014-2016 гг.

При этом нельзя исключать, что некоторые дети из тех, кто должны быть обследованы пробой с

АТР и затем направлены к фтизиатру, не попали к нему, так как отбор на эту пробу включал субъективные факторы (неверную оценку пробы Манту, отсутствие документации о предыдущих пробах, особенно у детей мигрантов, и др.). Из 460 209 человек с положительной реакцией на пробу Манту необходимо было выбрать тех, кто инфицирован МБТ, в отличие от тех, кто имеет поствакцинальную аллергию. А в итоге под наблюдением фтизиатра оказалось всего 3 329 человек.

С 2020 г. в диспансерной группировке отсутствует деление VI группы на подгруппы А, Б, В по характеру изменения пробы Манту (впервые положительная реакция, гиперергическая реакция, увеличение реакции на 6 мм) в соответствии с приказом Минздрава России № 127н [6].

Возникает вопрос «Почему не считать первичным инфицированием МБТ переход отрицательной пробы в положительную и чтобы при этом увеличение было бы не менее 6 мм, как это принято в других странах, во избежание учета погрешности в измерениях в качестве "виража" реакции?»

Первично инфицированный МБТ ребенок, которому этот диагноз установлен по пробе Манту, не должен проходить ее в последующие годы при скрининге, а только пробу с АТР. При появлении положительной реакции на пробу с АТР это следует считать «виражом» пробы с АТР, ребенку в этом случае проводят КТ ОГК и превентивную терапию. Если в последующие годы реакция на АТР увеличится на 6 мм, это должно служить показанием для повторного направления на КТ ОГК для исключения развития туберкулеза. Это бы значительно снизило численность лиц, направленных в ПТД, что особенно важно в условиях пандемии COVID-19,

Таблица 3. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР у детей 1-7 лет в Москве в 2018-2019 гг.

Table 3. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L and TRA test in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2018-2019

Обследовано при помощи пробы Манту		Результаты реакций на пробу Манту				Дообследовано при помощи пробы с АТР		Результаты реакций на пробу с АТР				Обследовано у фтизиатра		Взято на учет по группам ДН из обследованных у фтизиатра					
		сомнительные		положительные				сомнительные		положительные				VIA		VIB		VIB	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
675 926	95,2	45 891	6,8	475 670	70,4	21 803	4,6	86	0,4	358	1,6	37 861	95,5	3 138	8,3	286	0,76	332	0,88
711 869	95,9	51 411	7,2	513 814	72,2	22 321	3,9	55	0,2	398	1,8	40 597	80,9	2 646	6,5	322	0,79	383	0,94

Таблица 4. Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР у детей 1-7 лет в Москве в 2020 г.

Table 4. Screening for tuberculosis infection with Mantoux test with 2 TU PPD-L in children from 1 to 7 years old in Moscow in 2020

Обследовано при помощи пробы Манту		Реакция на пробу Манту				Дообсле-довано при помощи пробы с АТР		Реакция на пробу с АТР						Обсле-довано у фтизиатра	Взято на учет по группам ДН из обсле-дованных у фтизиатра		
		сомнитель-ная		положитель-ная				отрицатель-ная		сомни-тельная		положи-тельная			ЛТИ (VIA ГДН)	ПТИ (VIB ГДН)	больных ТБ (I ГДН)
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	абс/%	абс/%	абс/%
691 005	96,0	48 795	7,0	460 209	66,6	13 277	2,9	12 923	97,3	41	0,3	313	2,4	27 559	3 273 (11,9%)	27 (0,09%)	29 (0, 1%)

когда лишние контакты и передвижения детей и взрослых нежелательны.

Анализ выявляемости туберкулеза, ПТИ и ЛТИ в 2020 г. показал следующее. Все дети с положительной реакцией на АТР прошли обследование с помощью КТ ОГК. Среди лиц с положительной реакцией на АТР выявляемость туберкулеза составила 9,3% (95%-ный ДИ 6,49-13,03) и ПТИ (процессов в фазе кальцинации) – 8,63% (95%-ный ДИ 5,96-12,30). В пересчете на лиц с положительными реакциями на пробу Манту, которым была поставлена проба с АТР, выявляемость при этом составила всего по 0,2%, что в 43 и 46 раз меньше соответственно, чем среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР ($p < 0,0001$) (рис.).

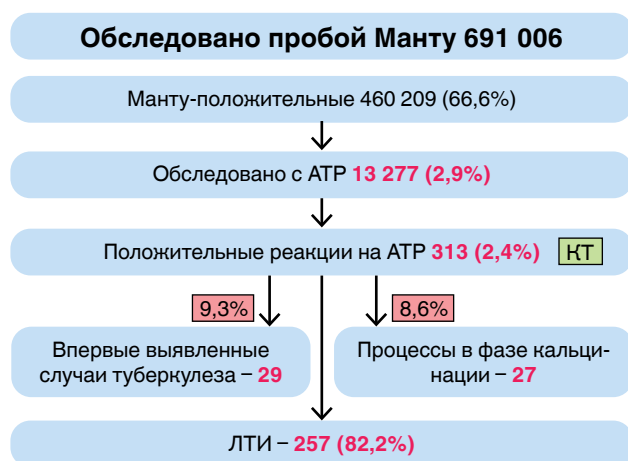


Рис. Результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей 0-7 лет в 2020 г.

Fig. Results of screening for tuberculous infection in children of from 0 to 7 years old in 2020

Подводя итоги скрининга туберкулеза у детей до 7 лет, следует констатировать, что двухэтапный скрининг (проба Манту и проба с АТР) ведет к неоправданно большому направлению детей в ПТД. Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (пробой с АТР), как это регламентировано приказом № 124н для лиц 8-17 лет, более удобный и эффективный, как это было описано нами ранее [8]. Однако перейти к нему в возрастной группе до 7 лет в настоящее время нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию BCG осуществляется при наличии отрицательных реакций на пробу Манту. Таких детей в Москве в возрасте 7 лет в 2020 г. было 22 210 человек, или 21,58% (95%-ный ДИ 21,33-21,84) от обследованных. Практически все страны мира, за исключением 6 (5 из них – постсоветские), отказались от ревакцинации BCG детей, поскольку иммунитет после вакцинации, проведенной в младенческом возрасте, по результатам многих исследований, сохраняется до 20 лет (Report on BCG vaccine) [26]. Отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией на пробу Манту также не всегда оправ-

дан, поскольку кожная отрицательная реакция не свидетельствует об отсутствии иммунитета после первой вакцинации, а является генетически детерминированной. Как проба Манту, так и ответы на тесты IGRA являются неполными показателями антимикобактериального иммунитета по ряду причин [10, 11, 18, 20].

Заключение

Среди детей 1-7 лет, которым проводится двухэтапный скрининг (сначала пробой Манту, затем у лиц с положительной реакцией – пробой с АТР), из направленных к фтизиатру только 10-12% подлежат диспансерному наблюдению. Таким образом, с внедрением нового приказа по скринингу туберкулезной инфекции у детей двумя пробами эта доля не изменилась по сравнению с предыдущими годами, когда скрининг проводился только одной пробой Манту, что, очевидно, требует более широкого использования пробы с АТР в учреждениях первичной медико-социальной помощи.

Причина, по которой почти 90% детей из тех, кто был направлен в ПТД, не подлежали диспансерному наблюдению, состоит в следующем: дети, у которых ранее уже был зафиксирован «вираж» туберкулиновых проб, наряду со всеми, опять проходят скрининг пробой Манту, несмотря на то что наблюдаются или наблюдались ранее в ПТД по поводу первичного инфицирования. При этом недостаточно используется возможность в учреждениях первичной медико-социальной помощи проводить пробу с АТР и уже с результатами этой пробы направлять к фтизиатру детей, показанных для этого, что особенно важно в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, когда лишние контакты и передвижения детей и взрослых нежелательны.

Рекомендации:

1. В настоящее время в диспансерной группировке отсутствует деление VI группы на подгруппы А, Б, В. Почему не считать инфицированием МБТ переход отрицательной реакции на пробу Манту в положительную, и при этом увеличение реакции должно составить не менее 6 мм.
2. Поскольку приказ МЗ РФ № 124н позволяет проводить постановку пробы с АТР при подозрении на инфицирование уже в первичном звене здравоохранения, целесообразно направлять к фтизиатру после выполнения этой пробы. Там детям при положительной пробе с АТР проводить КТ ОГК и при отсутствии рентгенологических изменений – назначать превентивную химиотерапию.
3. Ребенок с «виражом» пробы Манту не должен проходить ее повторно при скрининге, ограничившись пробой с АТР. При появлении впервые положительной пробы с АТР это следует считать «виражом» данной пробы, ребенку в этом случае следует проводить

КТ ОГК и превентивную терапию. Если в последующие годы реакция на АТР увеличится за год не менее

чем на 6 мм, ребенка повторно следует направить на КТ для исключения развития туберкулеза.

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. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
2. Литвинов В. И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974. – 387 с.
3. Литвинов В. И., Слогодская Л. В., Сельцовский П. П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 52-56.
4. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» / М-во здравоохранения России. – М., 2014. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
5. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
6. Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 № 127Н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признанными утратившими силу пунктов 16-17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н.
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855. «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
8. Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-25.
9. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physiochemical characterization and serological analyses // J. Biol. – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
10. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1317-1325.
11. Cobat A., Gallant C., Simkin L., Black G., Kim S., Hughes J. et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, № 12. – P. 2583-2591. DOI: 10.1084 / jem.20090892.
12. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
13. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 3285-3290.
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
15. Marais B., Gie R., Schaaf H., Hesseling A., Obihara C., Starke J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis – a critical review of literature from the pre-chemotherapy era // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – № 8. – P. 392-340.
16. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges // EBioMedicine. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 182-183. doi: 10.1016 / j.ebiom.2015.01.018.

REFERENCES

1. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
2. Litvinov V.I. *Immunomorfologiya i immunologicheskoye znacheniye povyshennoy chuvstvitelnosti zamedlennogo tipa pri tuberkuleze*. Diss. dokt. med. nauk. [Immunomorphology and immunological significance of delayed-type hypersensitivity in tuberculosis. Doct. Diss.]. Moscow, 1974, 387 p.
3. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovskiy P.P. et al. New skin test for tuberculous infection diagnostics. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 52-56. (In Russ.)
4. Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of December 29, 2014. On Approval of Clinical Guidelines on Improvement of Diagnostics and Treatment of Respiratory Tuberculosis. M-vo Zdravookhraneniya Rossii Publ., Moscow, 2014. (In Russ.) Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
5. Edict no. 124n as of March 21, 2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)
6. Edict no. 127N by the Russian Ministry of Health as of March 13, 2019 On Approval of the Procedure of Dispensary Follow-up over Tuberculosis Patients, Those Exposed to Tuberculosis Infection, and Persons Suspected to Have Tuberculosis and Cured of Tuberculosis and the Recognition of Clauses 16-17 of the Procedure of Medical Care for Tuberculosis Patients, Approved by Edict no. 932n of the Russian Ministry of Health as of November 15, 2012, as no longer valid. (In Russ.)
7. Edict no. 855 as of October 29, 2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development. On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of March 21, 2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
8. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 15-25. (In Russ.)
9. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physiochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1-18.
10. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 9, pp. 1317-1325.
11. Cobat A., Gallant C., Simkin L., Black G., Kim S., Hughes J. et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 206, no. 12, pp. 2583-2591. doi: 10.1084 / jem.20090892.
12. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544.
13. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, vol. 38, pp. 3285-3290.
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.*, 1996, vol. 178, pp. 1274-1282.
15. Marais B., Gie R., Schaaf H., Hesseling A., Obihara C., Starke J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis – a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, no. 8, pp. 392-340.
16. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. 182-183. doi: 10.1016 / j.ebiom.2015.01.018.

17. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect // Arch. Environ. Health. – 1967. – Vol. 15, № 6. – P. 792-808.
18. Simmons J., Stein C., Chetan S., Campo M., Alter G., Fortune S. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection // Nat. Rev. Immunol. – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. 575-589. doi:10.1038/ s41577-018-0025-3.
19. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // Plos ONE. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0208705.
20. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5420.
21. Vukmanovic-Stejic M., Reed J., Lacy K. et al. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans // Immunol. Lett. – 2006. – Vol. 107, № 2. – P. 93-110.
22. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
23. WHO. Global tuberculosis report. 2018.
24. WHO. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2017).
25. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. – Geneva, 2018.
26. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ города Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Слогоцкая Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
заведующая научно-клиническим отделом.
E-mail: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Богородская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Шамуратова Луиза Фазыловна

заведующая отделением фтизиопедиатрической помощи
организационно-методического отдела.
E-mail: l.shamuratova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

Севостьянова Татьяна Александровна

доктор медицинских наук, заведующая детским
консультационно-диагностическим отделением.
E-mail: sewata@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control,
10, Stromynka St., Moscow, 107014.

Ludmila V. Slogotskaya

Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Clinical Department.
Email: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Luiza F. Shamuratova

Head of Pediatric Phthisiologic Care Unit of Statistic
and Reporting Department.
Email: l.shamuratova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

Tatiana A. Sevostyanova

Doctor of Medical Sciences, Head of Pediatric Consulting
Diagnostic Department.
Email: sewata@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>



Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Приволжском федеральном округе в 2016-2020 гг.

М. М. ЮНУСБАЕВА¹, Л. Я. БОРОДИНА², Р. А. ШАРИПОВ², Ф. С. БИЛАЛОВ³, М. М. АЗАМАТОВА², Б. Б. ЮНУСБАЕВ⁴

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра» РАН, г. Уфа, РФ

²ТБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Уфа, РФ

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, РФ

⁴Институт геномики, Тартуский университет, г. Тарту, Эстония

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить динамику заболеваемости и распространенности туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) и ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и), в Приволжском федеральном округе (ПФО) и его субъектах за 2016-2020 гг.

Материалы и методы. Изучены данные форм ФГСН № 8, 33 и 61 и аналитические обзоры основных статистических показателей по ТБ в Российской Федерации. Численность умерших представлена по данным Росстата.

Результаты исследования. Выявлен рост заболеваемости и распространенности ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ-и в ряде субъектов ПФО. Основными лидерами по распространенности ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ-и являются Пермский край, Республика Башкортостан, Республика Удмуртия, Оренбургская и Самарская области. В 2020 г. единственным регионом, демонстрирующим положительные темпы прироста заболеваемости и распространенности ТБ-МЛУ, являлась Республика Башкортостан (164,7 и 47,3% соответственно). Самая высокая заболеваемость и распространенность ТБ/ВИЧ-и отмечались в Республике Башкортостан, Пермском крае, Оренбургской области, Чувашской и Удмуртской республиках. Максимальный показатель прироста распространенности и заболеваемости ТБ/ВИЧ-и за последние 5 лет наблюдался в Республике Башкортостан (38,8 и 41,3% соответственно).

Ключевые слова: Приволжский федеральный округ, эпидемиологические показатели, туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, заболеваемость, распространенность, смертность

Для цитирования: Юнусбаева М. М., Бородина Л. Я., Шарипов Р. А., Билалов Ф. С., Азаматова М. М., Юнусбаев Б. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Приволжском федеральном округе в 2016-2020 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 22-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-22-26>

Tuberculosis Situation in Volga Federal District in 2016-2020

М. М. YUNUSBAEVA¹, L. YA. BORODINA², R. A. SHARIPOV², F. S. BILALOV³, M. M. AZAMATOVA², B. B. YUNUSBAEV⁴

¹Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

²Republican Clinical TB Dispensary, Ufa, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁴Institute of Genomics, University of Tartu, Tartu, Estonia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess changes in the incidence and prevalence of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) and TB/HIV coinfection (TB/HIV) in Volga Federal District (VFD) and its regions during 2016-2020.

Subjects and Methods. Data from FGSN Forms No. 8, 33, and 61, and analytical reviews of main statistical TB rates in the Russian Federation have been studied. The number of those died is presented as per the Rosstat data.

Results. An increase in the incidence and prevalence of MDR TB and TB/HIV coinfection has been detected in certain region of Volga Federal District. Perm Region, the Republic of Bashkortostan, the Republic of Udmurtia, and Orenburg and Samara Regions have the highest prevalence of MDR TB and TB/HIV coinfection. In 2020, the Republic of Bashkortostan was the only region where the incidence and prevalence of MDR TB were growing (164.7% and 47.3%, respectively). The highest incidence and prevalence of TB/HIV coinfection was reported in the Republic of Bashkortostan, Perm Kray, Orenburg Region, the Chuvash and Udmurt Republics. Over the last 5 years, the maximum increase in TB/HIV incidence and prevalence was observed in the Republic of Bashkortostan (38.8% and 41.3%, respectively).

Key words: Volga Federal District, epidemiological rates, tuberculosis, HIV infection, multiple drug resistance, incidence, prevalence, mortality

For citations: Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Sharipov R.A., Bilalov F.S., Azamatova M.M., Yunusbaev B.B. Tuberculosis Situation in Volga Federal District in 2016-2020. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 22-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-22-26>

Для корреспонденции:

Юнусбаева Миляуша Мусиевна
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

Correspondence:

Milyausha M. Yunusbaeva
Email: milyausha_ufa@mail.ru

Туберкулез (ТБ) наравне с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами относится к группе социально значимых заболеваний, представляющих серьезную угрозу для здоровья окружающих [5]. Основная угроза заключается в возникновении и распро-

странении лекарственно-устойчивого туберкулеза (ТБ-МЛУ), а также в увеличении числа больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) [1, 3, 9]. В связи с высокой актуальностью проблемы ТБ для мирового сообщества и Российской Феде-

рации и для предотвращения его дальнейшего распространения, а также планирования и прогнозирования деятельности по профилактике и снижению заболеваемости ТБ важно регулярно оценивать эпидемическую ситуацию по ТБ в каждом субъекте РФ. Цель исследования: изучение динамики основных эпидемиологических показателей по ТБ в Приволжском федеральном округе (ПФО) и его субъектах за 2016-2020 гг.

Материалы и методы

Проведено сравнение динамики показателей заболеваемости и распространенности ТБ, ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ-и в ПФО за 5 лет (2016-2020 гг.). Изучены данные форм ФГСН № 8 «Сведения о заболевании активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». Для оценки эпидемиологических показателей по ТБ, в том числе ТБ-МЛУ, использовались официальные отчетные данные, а также аналитические обзоры основных статистических показателей по ТБ в РФ [4, 6, 8]. Численность умерших представлена по данным Росстата. Показатели рассчитаны на среднегодовое население.

Результаты исследования

За последние 5 лет в ПФО, как и в России в целом, наблюдается стабильное устойчивое снижение

основных эпидемиологических показателей по ТБ (табл. 1). Темпы прироста показателей заболеваемости и распространенности ТБ за указанный период существенно снизились во всех регионах ПФО. Если рассматривать динамику заболеваемости ТБ по субъектам ПФО, то можно отметить, что самая благоприятная ситуация по заболеваемости ТБ наблюдается в Республике Мордовия (20 на 100 тыс. населения), Кировской (21,4 на 100 тыс. населения), Пензенской (18,1 на 100 тыс. населения), Саратовской (24,9 на 100 тыс. населения) и Ульяновской областях (33,1 на 100 тыс. населения) (табл. 1). В этих субъектах ПФО за исследуемые 5 лет заболеваемость ТБ снизилась практически в 2 раза. Самая высокая заболеваемость ТБ в ПФО сохраняется в Пермском крае, Оренбургской и Самарской областях (табл. 1).

Темпы прироста показателей распространенности и смертности от ТБ за отчетный период также снизились во всех субъектах ПФО. Самое минимальное снижение темпов прироста распространенности ТБ наблюдается в Республике Башкортостан (-17,9%), Пермском крае (-21,7%) и Оренбургской области (-23,5%) (табл. 1). Основной вклад в структуру смертности от ТБ в ПФО вносят Оренбургская область (0,8%), Чувашия (-4,1%) и Пермский край (-13,5%), где показатель смертности снизился незначительно.

Наблюдающаяся тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей по ТБ как в ПФО, так и по России в целом относится в основном

Таблица 1. Динамика показателей заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в сравнении 2016 и 2020 гг. в субъектах Приволжского федерального округа (на 100 тыс. населения, %, ф. № 8)

Table 1. Changes in tuberculosis incidence, prevalence and mortality, comparison of 2016 and 2020 in the Volga Federal District regions (per 100,000 population, %, Form no. 8)

Федеральные округа и регионы Российской Федерации	Заболеваемость ТБ (на 100 тыс. населения)			Распространенность ТБ (на 100 тыс. населения)			Смертность от ТБ (на 100 тыс. населения)		
	2016 г.	2020 г.	ТП, %	2016 г.	2020 г.	ТП, %	2016 г.	2020 г.	ТП, %
Россия	53,3	32,4	-39,3	121,3	70,3	-42,1	7,8	4,6	-40,4
ПФО	52,5	32,0	-39,0	117,2	72,2	-38,4	5,9	3,8	-36,2
Республика Башкортостан	41,9	37,5	-10,5	108,4	89,0	-17,9	7,1	3,8	-46,8
Республика Марий Эл	51,9	27,4	-47,1	104,9	33,9	-67,7	5,0	1,8	-64,6
Республика Мордовия	47,4	20,0	-57,8	102,3	36,6	-64,3	3,1	1,4	-54,8
Республика Татарстан	36,8	23,4	-36,4	74,0	43,1	-41,7	3,9	2,2	-44,1
Удмуртская Республика	50,8	26,7	-47,4	117,8	69,0	-41,5	6,6	3,1	-53,5
Чувашская Республика	49,0	29,3	-40,3	76,0	37,7	-50,4	4,9	4,7	-4,1
Пермский край	77,2	50,2	-34,9	181,2	141,9	-21,7	8,3	7,2	-13,5
Кировская область	45,3	21,4	-52,8	117,2	30,0	-74,4	4,2	2,9	-29,9
Нижегородская область	38,8	21,9	-43,5	77,3	34,6	-55,2	2,9	1,5	-48,1
Оренбургская область	75,0	48,3	-35,6	177,9	136,2	-23,5	7,7	7,6	-0,8
Пензенская область	35,1	18,1	-48,5	95,0	46,1	-51,5	3,6	2,8	-23,0
Самарская область	77,1	42,9	-44,4	152,2	86,0	-43,5	9,1	4,4	-51,4
Саратовская область	47,4	24,9	-47,6	120,8	73,6	-39,1	4,6	2,1	-54,0
Ульяновская область	65,7	33,1	-49,7	137,0	71,9	-47,5	9,6	7,3	-24,3

Примечание: здесь и в табл. 2 ТП – темпы прироста

к случаям ТБ без МЛУ. Доля больных с ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ-и по РФ сохраняет тенденцию к росту [4, 5, 8, 9]. Основное бремя ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ-и приходится на Сибирский, Приволжский, Уральский и Дальневосточный федеральные округа [4, 8, 9]. Как видно из табл. 2, за исследуемые 5 лет показатели заболеваемости и распространенности ТБ-МЛУ среди вставших на учет пациентов в ПФО превышают общероссийские показатели. Заболеваемость ТБ-МЛУ в ПФО составила 5,0 (на 100 тыс. населения) в 2020 г., тогда как по России данный показатель равен 4,3 (на 100 тыс. населения). Показатель распространенности ТБ-МЛУ в ПФО также выше общероссийского (табл. 2).

При сравнении показателей темпов прироста заболеваемости и распространенности МЛУ-ТБ по субъектам ПФО за 5 лет видно, что единственным регионом, демонстрирующим положительные темпы прироста заболеваемости и распространенности МЛУ-ТБ, является Республика Башкортостан (164,7 и 47,3% соответственно). Одним из возможных объяснений наблюдаемого феномена является усиление мер, направленных на раннюю диагностику МЛУ-ТБ. В частности, в последние годы в Башкортостане расширена лабораторная служба с открытием 5 дополнительных филиалов на территории республики. Проведены серьезные организационные мероприятия, направленные на внедрение ускоренных молекулярно-генетических методов для выявления возбудителя ТБ, а также ТБ-МЛУ. Усилен охват пациентов культуральными

и микробиологическими исследованиями. Также ведутся работы по увеличению охвата населения периодическими медицинскими осмотрами. Пермский край, Республика Удмуртия, Оренбургская и Самарская области также остаются в лидерах по заболеваемости ТБ-МЛУ, несмотря на отрицательные темпы прироста (табл. 2). Данные регионы наравне с высокой распространенностью ТБ-МЛУ характеризуются также высокой распространенностью ВИЧ-инфекции среди населения, что способствовало росту и распространению ТБ, ТБ/ВИЧ-и.

Сравнительная оценка эпидемической ситуации по ТБ/ВИЧ-и за 2016-2020 гг. показала, что ПФО имеет более высокие показатели распространенности и заболеваемости по сравнению с РФ в целом (табл. 2). Самая высокая заболеваемость и распространенность ТБ/ВИЧ-и отмечаются в Пермском крае, Ульяновской области, Самарской и Оренбургской областях. Стоит отметить, что за исследуемые 5 лет в Ульяновской области достигнуто максимальное снижение заболеваемости и распространенности ТБ/ВИЧ-и: заболеваемость снизилась с 26,4 до 7,9 на 100 тыс. населения, распространенность с 35,1 до 20,8 на 100 тыс. населения (табл. 2). В Самарской области также наблюдаются сдвиги в снижении показателей за 5 лет. Напротив, Республика Башкортостан, Пермский край, Удмуртия, Оренбургская область и Республика Чувашия характеризуются ростом распространенности ТБ/ВИЧ-и. Максимальный показатель прироста распространенности и заболеваемости ТБ/ВИЧ-и

Таблица 2. Динамика показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) в сравнении 2016 и 2020 гг. в субъектах Приволжского федерального округа (на 100 тыс. населения, %, ф. № 33)

Table 2. Changes in incidence and prevalence of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) and TB/HIV co-infection, comparison of 2016 and 2020 in the Volga Federal District regions (per 100,000 population, %, Form no. 33)

Федеральные округа и регионы Российской Федерации	Заболеваемость ТБ-МЛУ (на 100 тыс. населения)			Распространенность ТБ-МЛУ (на 100 тыс. населения)			Заболеваемость ТБ/ВИЧ-и (на 100 тыс. населения)			Распространенность ТБ/ВИЧ-и (на 100 тыс. населения)		
	2016 г.	2020 г.	ТП %	2016 г.	2020 г.	ТП, %	2016 г.	2020 г.	ТП, %	2016 г.	2020 г.	ТП, %
Россия	5,6	4,3	-23,2	25,8	18,7	-27,6	8,4	6,7	-20,2	20,9	17,3	-17,2
ПФО	6,6	5,0	-24,2	25,9	19,4	-25,0	10,0	7,8	-22,0	22,3	21,0	-5,8
Республика Башкортостан	1,7	4,5	164,7	13,2	19,4	47,3	5,8	8,2	41,3	15,5	21,5	38,8
Республика Марий Эл	7,4	5,0	-32,4	20,2	8,4	-58,3	2,3	2,4	2,6	5,6	3,4	-39,3
Республика Мордовия	2,7	1,3	-51,9	16,8	7,6	-55,0	1,7	0,8	-55,0	5,3	3,1	-41,9
Республика Татарстан	2,9	2,0	-31,0	12,4	7,1	-42,6	5,8	3,8	-34,5	11,3	8,7	-23,4
Удмуртская Республика	6,1	4,8	-21,3	31,1	25,6	-17,6	7,9	6,4	-18,8	15,2	15,9	4,8
Чувашская Республика	6,7	3,0	-55,2	24,4	14,8	-39,3	1,5	2,2	48,4	3,7	3,7	0,6
Пермский край	14	10,7	-23,6	36,8	32,9	-10,5	19,8	18,2	-8,2	40,5	48,1	18,6
Ниrowsкая область	3,2	2,1	-34,4	22,2	10,7	-51,8	1,4	0,7	-48,8	3,4	2,6	-22,4
Нижегородская область	7,4	4,2	-43,2	28,5	11,5	-59,8	6,7	5,7	-14,9	14,9	12,5	-16,2
Оренбургская область	9,5	7,2	-24,2	43,7	36,0	-17,7	18,1	14,5	-19,9	48,7	49,4	1,4
Пензенская область	3,9	2,5	-35,9	18,0	11,0	-39,0	3,2	3,2	-1,4	12,0	6,5	-45,8
Самарская область	12	10,0	-16,7	42,1	34,0	-19,2	21,7	15,4	-29,1	50,7	42,0	-17,2
Саратовская область	3,7	3,1	-16,2	19,2	14,8	-23,1	5,4	3,8	-29,3	15,8	11,5	-27,4
Ульяновская область	11,6	4,6	-60,3	40,2	24,3	-39,6	26,4	7,9	-70,0	35,1	20,8	-40,6

Заклучение

наблюдался в Республике Башкортостан (38,8 и 41,3% соответственно). Если учесть, что основные эпидемиологические показатели за 2020 г. не отражают реальную картину по ТБ (вследствие снижения охвата населения периодическими осмотрами из-за пандемии коронавирусной инфекции), а также оценить темпы прироста показателей распространенности ТБ/ВИЧ-и с 2016 по 2019 гг., то лидерство по темпам прироста принадлежало бы Республике Башкортостан (43,2%), Пермскому краю (31,9%), Удмуртской Республике (17,8%), Кировской (5,9%) и Оренбургской областям (1,4%) (данные рассчитаны согласно [6, 8]). Лидерами по темпам прироста заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в 2016-2019 гг. являлись 7 из 14 субъектов ПФО: Республика Башкортостан, Пермский край, Чувашия, Нижегородская, Пензенская и Кировская области, а также Республика Марий Эл. Данным регионам ПФО следует усилить противотуберкулезные мероприятия, направленные на своевременное выявление, профилактику и лечение больных ТБ/ВИЧ-и.

Наряду со стабильным снижением основных эпидемиологических показателей по ТБ, в ПФО наблюдается рост показателей по ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ-и. Самая высокая заболеваемость и распространенность ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ-и отмечаются в Пермском крае, Республике Башкортостан, Оренбургской и Самарской областях, а также Удмуртской Республике. Эти показатели будут отрицательно влиять на показатели эффективности лечения ТБ и в перспективе могут привести к росту летальности от ТБ. Выявленные тенденции указывают на необходимость усиления мероприятий, направленных на максимальное выявление и охват эффективным лечением больных ТБ-МЛУ. Для повышения качества лечения больных ТБ-МЛУ необходимо более широко использовать современные противотуберкулезные препараты [2, 7]. Для предотвращения развития ТБ-МЛУ среди впервые выявленных пациентов с ТБ необходимо усилить контроль за эффективностью назначенной химиотерапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Ч. 2. Смертность от туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 7. – С. 8-16.
2. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
3. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
4. Нечаева О. Б., Гордина А. В., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А., Дергачев А. В., Пономарев С. Б., Бурыхин В. С. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018-2019 гг. (статистические материалы). – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 99 с.
5. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. [Интернет]. 2004, 2020. URL: <http://base.garant.ru/12137881/> (Дата обращения 11 ноября 2020 г.).
6. Стерликов С. А., Нечаева О. Б., Галкин В. Б., Сон И. М., Тестов В. В., Попов С. А., Бурыхин В. С., Пономарев С. Б., Русакова Л. И., Мезентева Н. И., Кучерявая Д. А., Обухова О. В., Дергачев А. В., Саенко С. С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 92 с.
7. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
8. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения». – URL: <http://www.mednet.ru/>.
1. Vasilyeva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 2. Tuberculosis mortality. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 7, pp. 8-16. (In Russ.)
2. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachev A.V., Ponomarev S.B., Burykhin V.S. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsii v 2018-2019 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in 2018-2019. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2020, 99 p.
5. Edict no. 715 as of December 1, 2004 by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community. Epub. 2004, 2020. Available: <http://base.garant.ru/12137881/> (Accessed November 11, 2020).
6. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Son I.M., Testov V.V., Popov S.A., Burykhin V.S., Ponomarev S.B., Rusakova L.I., Mezentseva N.I., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Dergachev A.V., Saenko S.S. *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]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2020, 92 p.
7. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
8. Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization. Available: <http://www.mednet.ru/>.

9. Чжао И., Загдын З. М., Павлова М. В., Арчакова Л. И., Соколов Е. Г., Яблонский П. К. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: факторы риска МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Фтизиатрия, пульмонология. – 2020. - Т. 8, № 1. - С. 6-13.
9. Y. Zhao, Zagdyn Z.M., Pavlova M.V., Archakova L.I., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K. TB and HIV in the Russian Federation: risk factors of MDR-TB in HIV-infected patients (review). *Ftisiatriya, Pulmonologiya*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 6-13. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юнусбаева Милыша Мусиевна

ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского
федерального исследовательского центра» Российской
академии наук,
кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека.
450054, г. Уфа, Проспект Октября, д. 71.
E-mail: milyausha_ufa@mail.ru

ГБУЗ «Республиканский клинический
противотуберкулезный диспансер»,
450080, г. Уфа, ул. С. Агиса, д. 4.
Тел.: +7 (347) 228-45-14.

Бородин Лилия Явдатовна

врач-фтизиатр высшей категории,
заведующая кабинетом мониторинга туберкулеза.
E-mail: liliboro@mail.ru

Шарипов Рауль Ахнафович

главный врач.
E-mail: Ufa.rkptd@doktorrb.ru

Азаматова Миннинур Миннихметовна

главный внештатный специалист, фтизиатр,
заведующая организационно-методическим отделом.
E-mail: AzamatovaMM@doctorrb.ru

Билалов Фаниль Салимович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры лабораторной диагностики ИДПО.
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
E-mail: bilalov@bk.ru

Юнусбаев Баязит Булатович

Институт геномики, Тартуский университет,
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории эволюционной геномики.
50090, Эстония, г. Тарту, Ulukooli, 18.
E-mail: yunusbb@inbox.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Milyausha M. Yunusbaeva

Biochemistry and Genetics Institute of Ufa Federal Research
Center, Russian Academy of Sciences,
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular
Human Genetics Laboratory.
71, Octyabrya Ave., Ufa, 450054.
Email: milyausha_ufa@mail.ru

Republican Clinical
TB Dispensary,
4, Agisha St., Ufa, 450080.
Phone: +7 (347) 228-45-14.

Liliya Ya. Borodina

Phthisiologist,
Head of Tuberculosis Monitoring Unit.
Email: liliboro@mail.ru

Raul A. Sharipov

Head Physician.
Email: Ufa.rkptd@doktorrb.ru

Minninur M. Azamatova

Chief Visiting Expert, Phthisiologist,
Head of Statistics and Reporting Department.
Email: AzamatovaMM@doctorrb.ru

Fanil S. Bilalov

Bashkir State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Laboratory Diagnostics Department
with Professional Development Training.
3, Lenina St., Ufa, 450008.
Email: bilalov@bk.ru

Bayazit B. Yunusbaev

Institute of Genomics, University of Tartu,
Candidate of Biological Sciences,
Leading Researcher of Evolution Genomics Laboratory.
18 Ulukooli, Tartu, Estonia, 50090.
Email: yunusbb@inbox.ru

Поступила 1.06.2021

Submitted as of 1.06.2021



Прецизионная резекция легкого при туберкулемах с помощью Nd:YAG-лазера

И. А. ДЬЯЧКОВ, И. Я. МОТУС, А. В. БАЖЕНОВ, С. Н. СКОРНЯКОВ, Р. Б. БЕРДНИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительное изучение непосредственных и отдаленных результатов резекций легких по поводу туберкулем путем прецизионной резекции при помощи Nd:YAG-лазера с длиной волны 1 318 нм и атипичной резекции сшивающими аппаратами.

Материалы и методы. Проведено сравнение в двух группах по 58 пациентов в каждой. Группы были сопоставимы по полу больных, возрасту, характеру сопутствующей патологии и туберкулезному процессу в легких. Пациенты прооперированы в группе I с использованием прецизионной резекции 1,318-нм Nd:YAG-лазером, в группе II – методом сублобарной резекции с использованием сшивающих аппаратов.

Результаты. Средняя продолжительность госпитализации в I и II группах составила $19,10 \pm 6,02$ и $19,20 \pm 6,02$ сут ($p > 0,05$); продолжительность операции – 65 [55; 75] и 55 [45; 60] мин ($p > 0,05$); средний объем операционной кровопотери – 50 [33; 70] и 70 [50; 165] мл ($p > 0,05$); средняя длительность дренирования плевральной полости после операции – 4 [3; 5] и 4 [3; 6] сут ($p > 0,05$). Статистически значимые различия отмечены по среднему объему удаленного участка легкого: $14,0 \pm 7,4$ мм³ в группе I и $95,0 \pm 9,7$ мм³ в группе II ($p \leq 0,05$). Послеоперационные осложнения по классификации Клавье – Диндо отмечены в 10,2% случаев в группе I и 15,5% в группе II. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, в 91,6% случаев в зоне прецизионного вмешательства сформировался тонкий линейный рубец.

Вывод. Хирургические методики сопоставимы по непосредственным и отдаленным результатам, но прецизионная резекция с использованием лазера минимизирует удаление интактной ткани при удалении туберкулем.

Ключевые слова: туберкулема легких, прецизионная резекция легкого, 1,318-нм-Nd:YAG-лазер

Для цитирования: Дьячков И. А., Мотус И. Я., Баженов А. В., Скорняков С. Н., Бердников Р. Б. Прецизионная резекция легкого при туберкулемах с помощью Nd:YAG-лазера // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 27-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-27-32>

Precision Resection of Pulmonary Tuberculoma Using Nd:YAG-Laser

I. A. DYACHKOV, I. YA. MOTUS, A. V. BAZHENOV, S. N. SKORNYAKOV, R. B. BERDNIKOV

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

ABSTRACT

The objective of the study: a comparative study of immediate and long-term results of pulmonary tuberculoma precision resection with Nd:YAG-laser with a wavelength of 1,318 nm and atypical resection with suturing devices.

Subjects and Methods. Two groups of 58 patients each were compared. The groups were comparable in terms of gender, age, the nature of the concomitant pathology and the main pathological process. In Group I, patients were operated on using precision 1,318-nm Nd:YAG-laser resection, and in Group II, the sublobar resection with suturing devices were used.

Results. The mean duration of hospital stay in Groups I and II was 19.10 ± 6.02 and 19.20 ± 6.02 days respectively ($p > 0.05$), the duration of surgery made 65 [55; 75] and 55 [45; 60] minutes ($p > 0.05$), the mean volume of surgical blood loss was 50 [33; 70] and 70 [50; 165] ml ($p > 0.05$), and the mean duration of pleural cavity drainage after surgery was 4 [3; 5] and 4 [3; 6] days ($p > 0.05$). Statistically significant differences were noted in the mean volume of the resected part of the lung: 14.0 ± 7.4 mm³ in Group I versus 95.0 ± 9.7 mm³ in Group II ($p \leq 0.05$). The complete clinical and radiological cure was achieved in 70% of patients in Group I and 82% in Group II.

According to MSCT data, in 91.6% of cases, a thin linear scar is formed in the area of precision intervention.

Conclusion: The surgical methods are comparable in terms of immediate and long-term results but precision laser resection minimizes the removal of intact tissue during the removal of tuberculomas.

Key words: pulmonary tuberculoma, organ-preserving resection, 1,318 nm-Nd:YAGlaser

For citations: Dyachkov I.A., Motus I.Ya., Bazhenov A.V., Skorniyakov S.N., Berdnikov R.B. Precision resection of pulmonary tuberculoma using Nd:YAG-laser. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 27-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-27-32>

Для корреспонденции:

Дьячков Илья Андреевич

E-mail: ilia.dya4koff@yandex.ru

Correspondence:

Ilya A. Dyachkov

Email: ilia.dya4koff@yandex.ru

Использование хирургического метода позволяет повысить эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких до 90-98% [2, 9]. В России среди фтизиохирургических вмешательств преобладают операции по поводу ограниченных форм туберкулеза легких, в частности при туберкулемах – 76,5% [2, 9]. При этом самой распространенной методикой оперативного вмешательства является атипичная резекция легких с применением сшивающих

аппаратов [2, 9]. При очевидных преимуществах (техническая простота, надежность) эта методика не лишена недостатков: вместе с патологическим образованием неизбежно удаляется значительный массив интактной легочной ткани, а в прилегающей остающейся части легкого в результате компрессионного раздавливания браншами сшивающего аппарата безвозвратно изменяется нормальная архитектоника легочной ткани [4, 11, 12, 13].

Одной из наиболее перспективных альтернативных органосохраняющих методик является прецизионная резекция легких Nd:YAG-лазером с длиной волны 1 318 нм [6, 8, 10, 12, 13]. В отечественной хирургии накоплен опыт применения лазерного скальпеля в хирургическом лечении туберкулеза легкого [1, 3-5], но клинический эффект прецизионной резекции туберкулем с использованием Nd:YAG-лазера с длиной волны 1 318 нм не исследовался.

Цель исследования: сравнительное изучение непосредственных и отдаленных результатов резекций легких по поводу туберкулем путем прецизионной резекции при помощи Nd:YAG-лазера с длиной волны 1 318 нм и атипичной резекции сшивающими аппаратами.

Материалы и методы

В данном исследовании проанализированы данные двух групп пациентов, оперированных по поводу туберкулем легких: в группе I из 58 пациентов использована прецизионная резекция с помощью Nd:YAG-лазера с длиной волны 1 318 нм, в группе II из 58 пациентов применен метод сублобарной резекции участка легкого, содержащего туберкулемы, линейными сшивающими аппаратами DST Series™ TA™ type TA6048L. Множественные туберкулемы отмечены у 17 человек в группе I и у 12 – в группе II. У них за одну операцию было удалено несколько образований. Так, у 4 пациентов группы I резецированы туберкулемы, локализовавшиеся в одной доле, у 13 – в разных долях одного легкого. У 12 пациентов группы II все резецированные множественные туберкулемы располагались в пределах одной доли.

Все пациенты прооперированы в период с июля 2013 г. по декабрь 2018 г. в туберкулезном легочно-хирургическом отделении ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Результаты лечения оценивали в течение двух лет. Выполнение исследования одобрено этическим комитетом УНИИФ (протокол № 10 от 15.05.2013 г.).

Отбор пациентов для прецизионной резекции осуществляли в соответствии с разработанным нами алгоритмом (патент на промышленный образец № 116878 от 09.10.2019 г.). Критерии включения: туберкулема(ы) легкого, периферическая их локализация, отсутствие туберкулезных очагов за пределами сегмента, содержащего туберкулему, размер туберкулемы не более 3,5 см в максимальной проекции и с минимальной степенью выраженности перифокальной инфильтрации.

Критерии исключения: некроз в зоне дренирующего бронха; поражение дренирующего бронха (инфильтрация стенки бронха, признаки стеноза, деформация бронха), отсутствие у пациента приверженности к лечению.

Группа I формировалась проспективно, а группа II подбиралась ретроспективно по принципу случай – контроль. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту пациентов, характеру туберкулезного процесса (кроме расположения туберкулем) и сопутствующей патологии.

Методика прецизионной резекции заключалась в следующем. Боковая торакотомия в пятом межребрье. В рану устанавливали ранорасширитель. Далее проводили интраоперационную ревизию, при необходимости – выделение легкого из плевральных сращений. Интактную паренхиму легкого в зоне вмешательства обкладывали влажными марлевыми салфетками для защиты от повреждения лучом лазера. Далее 1 318-нм Nd:YAG-лазером (мощность 80 Вт) выполняли резекцию образования с одновременной эвакуацией дыма и периодическим увлажнением линии резекции раствором натрия хлорида 0,9%. Видимые остающиеся изменения по линии резекции вапоризировали рассеянным лучом лазера. После удаления образования дефект легочной ткани ушивали рассасывающейся лигатурой (Vikril 3/0; Futberg, Minsk, Belarus). Легкое раздували под давлением 20 см водного столба (CHIROLOG SV alfa; CHIRANAMedical, a.s., StaraTura, Slovakia). Проводили контроль герметичности шва. Рану ушивали послойно.

Вычисление объема удаленной ткани легкого и ее составляющих в обеих группах проведено по методике определения объема вытесненной жидкости.

Полученные в ходе исследования данные были статистически обработаны в программе BioStat, version 2009, AnalystSoft Inc., Walnut, CA, USA. Непараметрические данные представлены как медиана с указанием квартилей (Q1 и Q3), а параметрические – в процентах. Для сравнения параметрических данных с нормальным распределением показателей использовался t-критерий Стьюдента, в иных случаях применялся U-критерий Манна – Уитни (для количественных показателей), точный двухсторонний критерий Фишера (ТДКФ), χ^2 Пирсона (для качественных показателей). При значении $p \leq 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

Общая продолжительность госпитализации в группах I и II была сопоставимой – $19,10 \pm 6,02$ и $19,20 \pm 6,02$ сут соответственно ($p > 0,05$). Продолжительность оперативного вмешательства составила 65 [55; 75] мин и 55 [45; 60] мин соответственно ($p > 0,05$). Средний объем кровопотери во время операции был 50 [33; 70] мл и 70 [50; 165] мл соответственно. Средняя длительность послеоперационного дренирования плевральной полости в обеих группах – 4 [3; 5] и 4 [3; 6] сут. Каких-либо особенностей в течении послеоперационного пери-

ода у пациентов группы I, где удалялось несколько туберкулем из разных долей, не наблюдалось. При этом средний объем удаленного участка(ков) легкого составил $14,0 \pm 7,4 \text{ мм}^3$ в группе I и $95,0 \pm 9,7 \text{ мм}^3$ в группе II ($p \leq 0,05$). На рис. 1 показаны соотношения средних объемов удаленных участков ткани в группах и соотношение туберкулемы и интактной ткани в этих объемах.

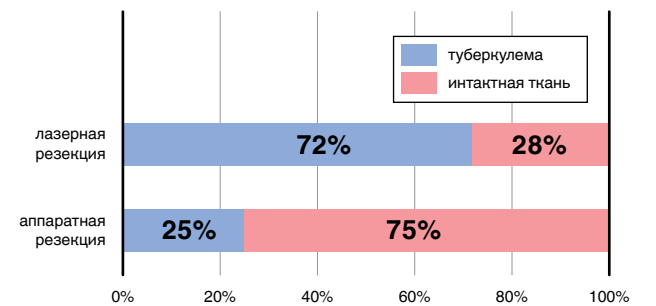


Рис. 1. Объемная доля туберкулемы в резектате легкого

Fig. 1. The volume fraction of tuberculoma in lung resectate

Общая структура осложнений в ближайшем послеоперационном периоде в группах I и II в соответствии с классификацией хирургических осложнений по Клавье – Диндо [7] представлена в таблице.

Как видно из таблицы, наиболее серьезные осложнения в виде кровотечений в раннем послеоперационном периоде отмечены у 5 больных, в 3 случаях потребовавшие реторакотомии, у 2 больных с осложнением «свернувшийся гемоторакс» также потребовалось хирургическое лечение (класс IIIB по Диндо). Кровотечения во всех случаях произошли в зоне пневмолиза при спаечном процессе в плевральной полости. Повторное дренирование плевральной полости по поводу пневмоторакса и пункции плевры по поводу плеврального выпота потребовались в 2 случаях (IIIA). Синдром неустойчивого аэростаза зафиксирован у 2 пациентов, что потребовало использования клапанной бронхоблокации, которая была успешной (IIIA). В обоих случаях это осложнение было также обусловлено

травматичным пневмолизом при спаечном процессе в плевральной полости. Остаточные полости имели место у 4 пациентов и были ликвидированы путем физиотерапевтических процедур и дыхательной гимнастики. Из таблицы видно, что статистически значимых различий в количестве и структуре послеоперационных осложнений между группами I и II не было, $p > 0,05$.

При гистологическом исследовании удаленного участка легкого морфологические признаки активности туберкулезного процесса выявлены у 84,5% пациентов группы I и у 87,9% – группы II. Всем пациентам после операции назначено продолжение химиотерапии с коррекцией в случаях получения дополнительных сведений по лекарственной устойчивости возбудителя при исследовании удаленных туберкулем.

В отдаленном послеоперационном периоде (до снятия с диспансерного наблюдения) ранний рецидив (появление участков инфильтрации паренхимы легкого в зоне операции по данным рентгенографии легких) отмечен у 1 пациента группы I и у 1 пациента группы II, оба пациента самостоятельно прекратили лечение противотуберкулезными препаратами. Поздних рецидивов туберкулеза на июнь 2021 г. не выявлено, но к этому времени по одному пациенту в каждой из групп умерли от причин, не связанных с туберкулезом.

Рентгенологически изучен процесс заживления легкого после резекции туберкулемы с помощью лазера. На месте удаленной туберкулемы (рис. 2) сначала сформировался инфильтрат в результате термического повреждения ткани легкого высокотемпературным воздействием лазера. Наибольшая выраженность этих изменений отмечалась через 2 нед. после операции. Каких-либо клинических и лабораторных проявлений при этом не отмечено. Через 6 мес. после операции рентгенологически установлены рассасывание инфильтрации и частичное восстановление пневматизации в зоне резекции, через 12 мес. – полное восстановление пневматизации, формирование и уплотнение рубца. Через 24 мес. по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, в 91,6% случаев в зоне пре-

Таблица. Послеоперационные осложнения в группах

Table. Post-operative complications in the groups

Осложнения		Группа 1		Группа 2		ТДКФ <i>p</i>
класс по Диндо	признак	абс.	%	абс.	%	
I	остаточная плевральная полость	0		4	6,9	-
II	полисегментарная пневмония	2	3,4			-
IIIA	синдром неустойчивого аэростаза	1	1,7	1	1,7	> 0,05
IIIA	плевральный выпот	0		1	1,7	-
IIIA	пневмоторакс	1	1,7	0		-
IIIB	свернувшийся гемоторакс и/или продолжающееся кровотечение	2	3,4	3	5,2	> 0,05
Всего		6	10,2	9	15,5	$p \chi^2 > 0,05$

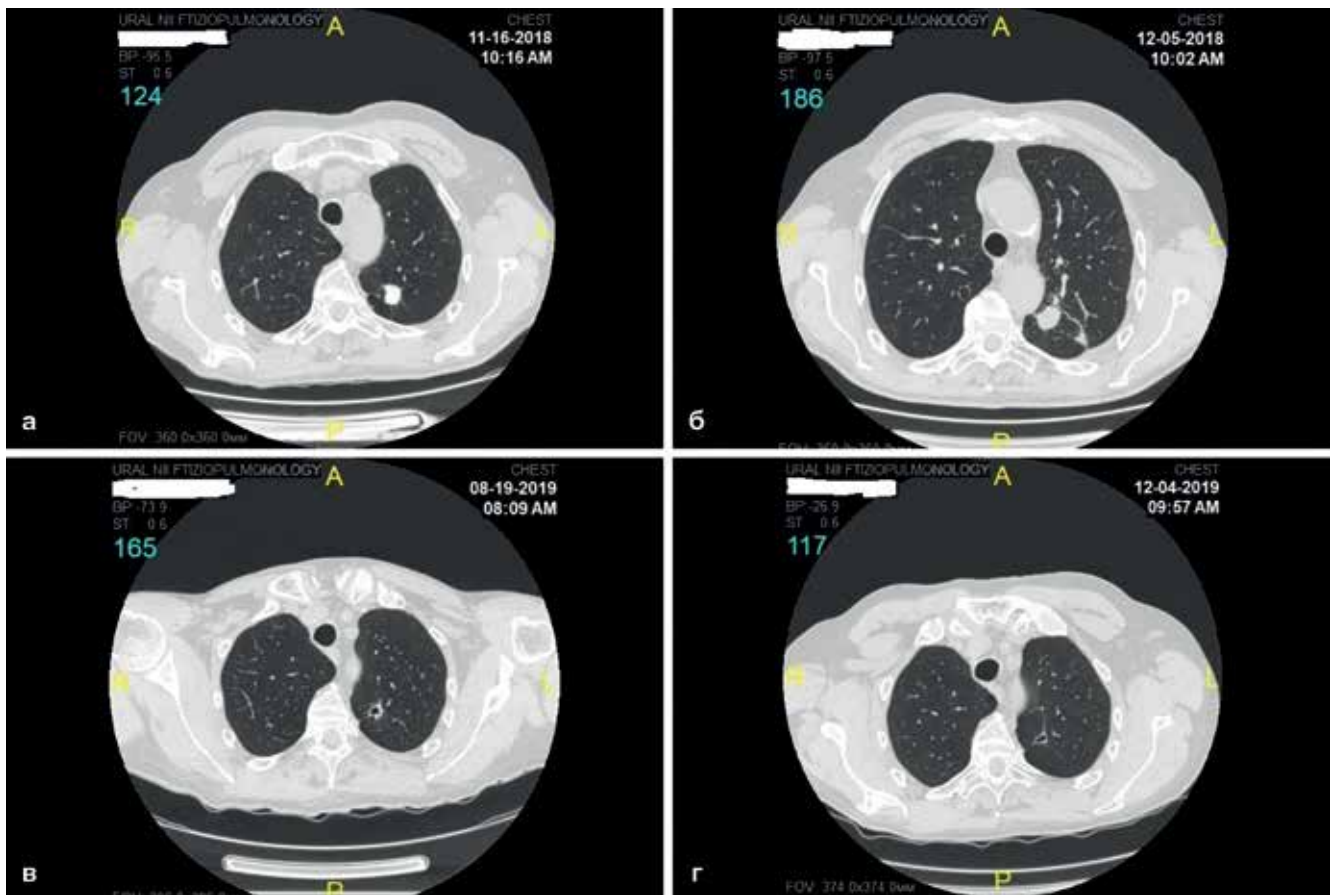


Рис. 2. Динамика рентгенологических изменений в зоне прецизионной резекции по данным МСКТ.

Сканы: а – накануне операции, б – через 2 нед. после операции, в – через 6 мес. после операции, г – через 12 мес. после операции

Fig. 2. Radiological changes in the area of precision resection according to MSCT data. Scans:

а – before surgery, б – 2 weeks after surgery, в – 6 months after surgery, г – 12 months after surgery

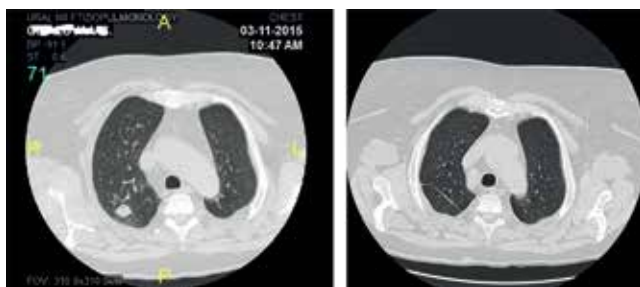


Рис. 3. Исход прецизионной резекции (МСКТ ОГК) – в зоне операции тонкий линейный рубец

Fig. 3. The outcome of precision resection (chest MSCT) – thin linear scar in the operation area

цизионного вмешательства сформировался тонкий линейный рубец (рис. 3). У 5 (8,6%) из 58 пациентов в зоне резекции определялись локальные буллезные изменения.

Выводы

1. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов, у которых туберкулемы удалялись путем прецизионной резекции Nd:YAG-лазером с длиной волны 1 318 нм аналогичны таковым при традиционной атипичной резекции сшивающими аппаратами.
2. Статистически значимых отличий по интраоперационным параметрам, количеству и структуре послеоперационных осложнений между двумя методиками не выявлено.
3. Прецизионная резекция с помощью Nd:YAG-лазера с длиной волны 1 318 нм, не уступая по результатам атипичной резекции, имеет лучшие показатели по сохранению объема интактной ткани легкого. При этой методике возможно наиболее щадящее удаление множественных туберкулем, расположенных в разных долях легкого.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М. Туберкулемы легкого. – М.: Медицина, 1969. – 336 с.
2. Аветисян А. О., Баласанянц Г. С., Васильев И. В. и др. Клинические рекомендации по применению хирургических методов лечения туберкулеза легких // IV Международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» – г. Санкт-Петербург, 2014 г. – 23 с.
3. Головнева Е. С. Роль тучных клеток в процессе неоангиогенеза, стимулированного воздействием высокоинтенсивного лазерного излучения. // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5 Вып. 3. – С. 29-32.
4. Мотус И. Я., Скорняков С. Н., Голубев Д. Н. и др. Критерии выбора метода резекции легких при ограниченных формах туберкулеза легких // Актуальные проблемы хирургического лечения туберкулеза и сопутствующих заболеваний легких: материалы научно-практической конференции. – М., 2010. – С. 132-135.
5. Стрельцов В. П., Пасечников А. Д., Трусов А. А. Прецизионная резекция легкого с использованием неодимового АИГ-лазера // Пробл. туб. – 1992. – № 1-2. – С. 31-33.
6. Чекмазов И. А., Зыков А. С., Сидоров М. А. и др. Опыт использования неодимового лазера YAG LIMAX 120 в торакальной хирургии режим доступа: <https://www.uromed-m.ru/front/images/resources/598/opyit-ispolzovaniya-limax-120.pdf>.
7. Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L. et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 187-196.
8. Fiorelli A., Accardo M., Carelli E. et al. Harmonic technology versus neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser and electrocautery for lung metastasectomy: an experimental study // Interact. CardioVasc. Thorac. Surg. – 2016. – № 23. – P. 47-56. Doi:10.1093/icvts/ivw067.
9. Giller D. B. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 967-972.
10. Kirschbaum A., Braun S., Rexin P. et al. Comparison of local tissue damage: monopolar cutter versus Nd:YAG laser for lung parenchyma resection. An experimental study // Interact CardioVasc. Thorac. Surg. – 2014. – № 18. – P. 1-6. Doi: 10.1093/icvts/ivt419.
11. Pereszlenyi A. Laser segmental resection for pulmonary tumors // Adv. Canc. Res. Treatment. – Vol. 2013, article ID 976740, 9 p. Doi: 10.5171/2013.976740.
12. Rexin P. Local Effects on lung parenchyma using a 600 µm bare fiber with the diode-pumped Nd:YAG Laser LIMAX-120 /Peter Rexin, Detlef Bartsch and Andreas Kirschbaum // Appl. Sci. – 2015. – № 5. – P. 1560-1569. doi:10.3390/app5041560.
13. Rolle A., Pereszlenyi A., Koch R. et al. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system // Lasers Surg. Med. – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 26-32. Doi:10.1002/lsm.20259.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
620039, г. Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, д. 50.

Дьячков Илья Андреевич

младший научный сотрудник научно-исследовательского
клинического отдела.
E-mail: ilia.dya4koff@yandex.ru

Мотус Игорь Яковлевич

заведующий лабораторией инвазивных технологий
в составе научно-исследовательского клинического отдела.
E-mail: igormotus@ya.ru

REFERENCES

1. Averbakh M.M. *Tuberkulyomy lyogkogo*. [Pulmonary tuberculomas]. Moscow, Meditsina Publ., 1969, 336 p.
2. Avetisyan A.O., Balasanyants G.S., Vasiliev I.V. et al. *Guidelines on surgical treatment of pulmonary tuberculosis. IV Mezhdunarodny kongress Aktualnye napravleniya sovremennoy kardiorakalnoy khirurgii*. [The IVth International Congress on Topical Directions of Contemporary Cardiac Thoracic Surgery]. St. Petersburg, 2014, 23 p. (In Russ.)
3. Golovneva E.S. The role of mast cells in the process of neoangiogenesis stimulated by high-intensity laser irradiation. *Lazernaya Meditsina*, 2001, vol. 5, iss. 3, pp. 29-32. (In Russ.)
4. Motus I.Ya., Skorniyakov S.N., Golubev D.N. et al. *Criteria for the choice of lung resection method in limited forms of pulmonary tuberculosis. Aktualnye problemy khirurgicheskogo lecheniya tuberkuleza i soputstvuyushhikh zabolevaniy legkikh: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. [Current problems of surgical treatment of tuberculosis and concurrent lung diseases. Abst. Book of Scientific and Practical Conference]. Moscow, 2010, pp. 132-135. (In Russ.)
5. Streltsov V.P. Pasechnikov A.D., Trusov A.A. Precision lung resection using a neodymium AIG laser. *Probl. Tub.*, 1992, no. 1-2, pp. 31-33. (In Russ.)
6. Chekmazov I.A., Zykov A.S., Sidorov M.A. et al. *Opyt ispolzovaniya neodimovogo lazera YAG LIMAX 120 v torakalnoy khirurgii*. [The experience of using Neodymium YAG LIMAX 120 laser in thoracic surgery]. Available: <https://www.uromed-m.ru/front/images/resources/598/opyit-ispolzovaniya-limax-120.pdf>.
7. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann. Surg.*, 2009, vol. 250, no. 2, pp. 187-196.
8. Fiorelli A., Accardo M., Carelli E. et al. Harmonic technology versus neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser and electrocautery for lung metastasectomy: an experimental study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2016, no. 23, pp. 47-56. doi:10.1093/icvts/ivw067.
9. Giller D.B. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2018, vol. 53, no. 5, pp. 967-972.
10. Kirschbaum A., Braun S., Rexin P. et al. Comparison of local tissue damage: monopolar cutter versus Nd:YAG laser for lung parenchyma resection. An experimental study. *Interact CardioVasc. Thorac. Surg.*, 2014, no. 18, pp. 1-6. doi: 10.1093/icvts/ivt419.
11. Pereszlenyi A. Laser segmental resection for pulmonary tumors. *Adv. Canc. Res. Treatment*, vol. 2013, article ID 976740, 9 p. doi: 10.5171/2013.976740.
12. Rexin P. Local Effects on lung parenchyma using a 600 µm bare fiber with the diode-pumped Nd:YAG Laser LIMAX-120 /Peter Rexin, Detlef Bartsch and Andreas Kirschbaum. *Appl. Sci.*, 2015, no. 5, pp. 1560-1569. doi:10.3390/app5041560.
13. Rolle A., Pereszlenyi A., Koch R. et al. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system. *Lasers Surg. Med.*, 2006, vol. 38, no. 1, pp. 26-32. doi:10.1002/lsm.20259.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Ilya A. Dyachkov

Junior Researcher
of Research Clinical Department.
Email: ilia.dya4koff@yandex.ru

Igor Ya. Motus

Head of Invasive Technology Laboratory within Clinical
Research Department.
Email: igormotus@ya.ru

Баженов Александр Викторович

старший научный сотрудник лаборатории инвазивных технологий в составе научно-исследовательского клинического отдела.

E-mail: ai0803@mail.ru

Скорняков Сергей Николаевич

заведующий научно-исследовательским клиническим отделом.

E-mail: sns@urniif.ru

Бердников Роман Борисович

врач-патологоанатом патологоанатомического отделения.

E-mail: rberdnikov@yandex.ru

Aleksandr V. Bazhenov

Senior Researcher
of Invasive Technology Laboratory within Clinical Research
Department.

Email: ai0803@mail.ru

Sergey N. Skornyakov

Head of Research
Clinical Department,

Email: sns@urniif.ru

Roman B. Berdnikov

Morbid Anatomist of Autopsy Department.

Email: rberdnikov@yandex.ru

Поступила 12.08.2021

Submitted as of 12.08.2021



Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детского населения Саратовской области (2015-2019 гг.)

Е. Н. АЛЕКСАНДРОВА, Т. И. МОРОЗОВА, Т. Ю. САЛИНА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: показать динамические сдвиги в эпидемической ситуации по туберкулезу среди детского населения Саратовской области за последнее пятилетие (2015-2019 гг.).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ показателей заболеваемости, распространенности туберкулеза среди детей и подростков в Саратовской области за 2015-2019 гг.

Результаты. Заболеваемость туберкулезом детского населения является отражением общих тенденций в эпидемической обстановке, складывающейся годами в Саратовской области. Показатель заболеваемости туберкулезом детей на территории за 10 лет наблюдения уменьшился к 2019 г. в 4 раза и составлял 2,3 на 100 тыс., а подростков – в 1,6 раза (16,3 на 100 тыс.) Число детей с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями к 2019 г. увеличилось по сравнению с 2015 г. в 3 раза, а подростков – в 4,5 раза, что обусловлено не только переходом на скрининг туберкулеза у детей в возрасте 8-17 лет по кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, но и обследованием детей методом компьютерной томографии. Показатель заболеваемости детей при наблюдении в IVA группе учета в 2019 г. был в 15 раз выше данного показателя среди всего детского населения. Анализ числа заболевших туберкулезом детей и подростков, наблюдаемых в IV и VI группах диспансерного учета, за 2015-2019 гг. показал, что число больных туберкулезом детей в IV группе в 3 раза выше количества лиц детского возраста, наблюдаемых в VI группе.

Ключевые слова: туберкулез, дети, посттуберкулезные изменения, заболеваемость в IV и VI группах учета

Для цитирования: Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Салина Т. Ю. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детского населения Саратовской области (2015-2019 гг.) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 33-37. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-33-37>

Tuberculosis Situation among Pediatric Population of Saratov Region (2015-2019)

E. N. ALEKSANDROVA, T. I. MOROZOVA, T. YU. SALINA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

ABSTRACT

Subjects and Methods. Incidence and prevalence of tuberculosis among children and adolescents in Saratov Region were retrospectively analyzed for 2015-2019.

Results. The incidence of tuberculosis in children reflects general trends in the epidemic situation over the years in Saratov Region. In this region during 10 years of monitoring, tuberculosis incidence among children decreased 4 times by 2019 and it made 2.3 per 100,000 population, and among adolescents, it decreased 1.6 times (16.3 per 100,000 population). The number of children with post-tuberculosis changes detected for the first time increased 3 times in 2019 versus 2015, and the number of adolescents increased 4.5 times not only due to transition to tuberculosis screening in children aged 8-17 years old by skin test with tuberculosis recombinant allergen but also to the examination of children by computed tomography. The incidence in children followed up as Group IVA in 2019 was 15 times higher than this rate in the overall pediatric population. Analysis of the number of children and adolescents who developed tuberculosis and followed up as Groups IV and VI in 2015-2019 showed that the number of children ill with tuberculosis in Group IV was 3 times higher than the number of children in Group VI.

Key words: tuberculosis, children, post-tuberculosis changes, tuberculosis incidence in Groups IV and VI

For citations: Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Salina T.Yu. Tuberculosis situation among the pediatric population of Saratov Region (2015-2019). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 33-37. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-33-37>

Для корреспонденции:

Александрова Елена Николаевна
E-mail: allenik238@mail.ru

Correspondence:

Elena N. Aleksandrova
Email: allenik238@mail.ru

Мониторинг и анализ эпидемиологических показателей заболеваемости детей и подростков туберкулезом в Саратовской области помогают улучшить работу медицинских организаций на территории по проведению противотуберкулезной работы. Цифровые данные, заложенные в показателях, четко отражают разделы противотуберкулезных мероприятий (раннее выявление туберкулеза и формирование групп риска, иммунопрофилактика, работа в очагах туберкулезной инфекции), что непосредственно связано в дальнейшем с заболеваемостью, распространенностью, смертностью от туберкулеза.

В последние годы в Саратовской области отмечается снижение заболеваемости туберкулезом детей и подростков, что отражает общую тенденцию по улучшению эпидемической ситуации в Российской Федерации. В Саратовской области смертность от туберкулеза среди детского населения не регистрируется с 1998 г., отсутствует туберкулез нервной системы (туберкулезный менингит).

Цель исследования: показать динамические сдвиги в эпидемической ситуации по туберкулезу среди детского населения Саратовской области за последнее пятилетие (2015-2019 гг.).

Материалы и методы

Изучены данные формы ФГСН № 33 и сведения, представленные в годовых отчетах по 38 районам Саратовской области и г. Саратова за 2015-2019 гг. Показатель заболеваемости и распространенности туберкулеза дается из расчета на 100 тыс. детей и подростков.

Результаты исследования

Эпидемическая ситуация в Саратовской области характеризуется снижением заболеваемости, распространенности, смертности от туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом детского населения является отражением тенденций в эпидемической обстановке, складывающейся годами на территории и ее изменений под влиянием действия социально-экономических, медико-биологических факторов.

За десятилетний период наблюдения (табл. 1) заболеваемость туберкулезом постоянно проживающего населения в Саратовской области уменьшилась с 56,6 в 2010 г. до 25,7 на 100 тыс. в 2019 г. (снижение в 2,2 раза). За последние 5 лет (2015-2019 гг.) данный показатель снизился в 1,7 раза. Показатель заболеваемости детей на территории уменьшился к 2019 г. в 4 раза как по отношению к 2010 г., так и к 2015 г., так как в 2015 г. отмечался подъем заболеваемости (2015 г. – 9,0 на 100 тыс.). Среди подростков за 10 лет наблюдения заболеваемость стала ниже в 1,6 раза, при этом подъемы показателя регистрировались в 2014 г. (30,8) и 2019 г. (16,3). Снижение заболеваемости детей и подростков в Саратовской области отражает общую динамику показателя как на территории, так и в Российской Федерации [1, 2, 6]. При этом данный показатель среди детей на территории (2,3) в 2019 г. был ниже, чем в целом по Российской Федерации (7,7), в 3,3 раза; у подростков – одинаковый – 16,3 и 16,8 на 100 тыс. [6]. Показатель заболеваемости туберкулезом подростков всегда был выше данного параметра среди детей: 2015 г. – в 2,3 раза, 2019 г. – 7 раз (РФ – 2015, 2019 г. – выше в 2 раза) [6]. То есть лица в возрасте 15-16 лет, являющиеся группой повышенного риска, нуждаются в более полном обследовании

на туберкулезную инфекцию. Распространенность туберкулеза среди детей в 2019 г. составила 3,8 на 100 тыс., что в 3 раза ниже, чем в 2015 г. (12,1). Среди подростков данный показатель в 2019 г. (22,3) был меньше уровня 2015 г. (30,2). Снижение цифр распространенности туберкулеза обусловлено не только количеством больных, выявленных на территории, но и наличием «малых» и ограниченных неосложненных форм активного локального туберкулеза [5]. Внегочечные локализации туберкулеза редко диагностируются в Саратовской области. Заболеваемость внегочечными формами составляла среди детей в 2017 г. 0,5 и в 2015 г. – 0,3 на 100 тыс. (отсутствовала в 2019, 2017, 2016 г.); среди подростков отмечалась только в 2015 г. – 0,3 на 100 тыс. В настоящее время в Саратовской области сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) у детей и подростков не является острой проблемой фтизиатрии. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией в 2019 г. не диагностировался. Все случаи сочетания ТБ/ВИЧ-и встречались на территории до 2016 г. В настоящее время в III группе диспансерного учета наблюдается 8 детей с клинически излеченным туберкулезом при наличии ВИЧ-инфекции. Проанализированы возрастная структура и показатель заболеваемости у детей и подростков разного возраста (табл. 2).

Всего в области за последнее пятилетие заболело туберкулезом 102 ребенка. При этом каждый второй ребенок был в возрасте первых 6 лет жизни (52,9%) (54 чел.). Доля детей данной возрастной группы по годам наблюдения составляла: 2015 г. – 38,2%; 2016 г. – 63,3%; 2017 г. – 52,4%; 2018 г. – 68,8%; 2019 г. – 55,5%. Только в 2015 г. она была в среднем в 1,5 раза ниже, чем в последующие годы, когда в структуре заболевших преобладали школьники. Число детей раннего возраста увеличилось в 2019 г. (22,2%) по сравнению с 2015 г. (8,8%) в 2,5 раза, что свидетельствует о недостаточно полно проводимой противотуберкулезной работе среди населения данной возрастной группы (отказ родителей от постановки иммунологических проб, вакцинации БЦЖ). Анализ возрастной структуры заболевших туберкулезом детей позволяет отнести детей первых 6 лет жизни к группе риска. Показатель заболеваемости детей туберкулезом в разных возрастных группах

Таблица 1. Заболеваемость коренного населения среди взрослых, детей и подростков по годам наблюдения (ф. 33) на 100 тыс. контингента

Table 1. Incidence among the indigenous population in adults, children, and adolescents by year of follow-up (Form 33) per 100,000 population

Группы	Годы наблюдения									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Взрослые	56,6	53,4	50,9	49,3	46,3	43,0	40,0	34,5	31,6	25,7
Подростки	25,6	31,7	29,2	24,0	30,8	21,2	19,4	10,6	7,5	16,3
Дети	9,3	9,9	5,9	7,1	7,8	9,0	5,7	5,4	4,1	2,3
Дети РФ	15,2	16,6	16,6	14,5	13,8	12,4	11,3	9,7	8,3	7,7
Подростки РФ	36,0	30,2	32,1	31,6	27,6	27,0	23,9	21,6	18,4	16,8

Таблица 2. Возрастной состав заболевших туберкулезом детей и показатели заболеваемости

Table 2. The age structure of children ill with tuberculosis and incidence

Годы	Показатели						Всего		РФ
	0-2 года		3-6 лет		7-14 лет				
	абс.	заб.	абс.	заб.	абс.	заб.	абс.	заб.	заб.
2015	3	5,6↑	10	9,1↑	21	8,3=	34	9,0↑	12,4
2016	5	5,8=	9	8,4↓	8	4,2↓	22	5,7↓	11,3
2017	6	7,1↑	5	4,6↓	10	5,1↑	21	5,4↓	9,7
2018	2	2,5↓	9	7,5↑	5	2,5↓	16	4,1	8,3
2019	2	2,8=	3	2,7↓	4	2,0=	9	2,3	7,7
Итого	18 (17,6%)		36 (35,3%)		48 (47,1%)		102 (100%)		

Примечание: абс. – число детей, заб. – показатель заболеваемости на 100 тыс. населения

составлял: в возрасте до 1 года – за все годы наблюдения (2015-2019 гг.) заболевшие отсутствовали; в возрасте от 0 до 2 лет – снизился в 2019 г. по сравнению с 2015 г. в 2 раза (2015 г. – 5,6; 2016 г. – 5,8; 2017 г. – 7,1; 2018 г. – 2,8; 2019 г. – 2,8); у лиц дошкольного возраста (3-6 лет) – уменьшился в 2019 г. по сравнению с 2015 г. в 3,3 раза (2015 г. – 9,1; 2016 г. – 8,4; 2017 г. – 4,6; 2018 г. – 7,5; 2019 г. – 2,7); у школьников – стал ниже в 2019 г. по сравнению с 2015 г. в 4 раза (2015 г. – 8,3; 2016 г. – 4,2; 2017 г. – 5,1; 2018 г. – 2,5; 2019 г. – 2,0). Таким образом, в возрастной структуре заболевших детей каждый второй ребенок был в возрасте первых 6 лет жизни, что требует усиления противотуберкулезной работы в данной возрастной группе. Показатели заболеваемости туберкулезом в разных возрастных группах за период с 2015 по 2019 г. имели тенденцию к снижению в 2-4 раза, что свидетельствует о высоком качестве проводимых противотуберкулезных мероприятий в детском возрасте. За пятилетний период наблюдения число заболевших туберкулезом детей ($n = 102$) было в 2 раза выше числа заболевших подростками ($n = 50$). Доля больных туберкулезом подростков по возрастам составляла: 15 лет – 18,0%; 16 лет – 50,0%; 17 лет – 32,0%, то есть в возрастной структуре заболевших 82,0% были пациенты 16-17 лет. Показатель заболеваемости туберкулезом в 2019 г. (4,3) по отношению к 2015 г. (37,0) в возрасте 15 лет – снизился в 9 раз, в 16 лет (13,2) – остался на уровне 2015 г. (13,7), в 17 лет – увеличился в 2,3 раза (2015 г. – 13,7 и 2019 г. – 32,6). Анализ заболеваемости туберкулезом подростков по годам наблюдения показал, что на фоне ежегодного снижения показателя в 2019 г. заболеваемость выросла по сравнению с 2018 г. в 2 раза (2015 г. – 21,1; 2016 г. – 19,4; 2017 г. – 10,6; 2018 г. – 7,5; 2019 г. – 16,3). Таким образом, медицинские работники первичного звена здравоохранения должны проводить более качественную работу по раннему выявлению туберкулеза среди подростков (ежегодное чередование постановки кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) с контрольными флюорографическими обследованиями).

Достоверность показателя заболеваемости детей туберкулезом всегда вызывает сомнения, когда проводится анализ данных ППА группы диспансерного наблюдения – дети с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями (с 2020 г. – ВІВ группа учета) [4]. По результатам кожных иммунологических проб формировались группы повышенного риска заболевания туберкулезом, при обследовании которых лучевыми методами выявлены кальцинаты в легочной ткани, во внутригрудных лимфатических узлах как результат самоизлеченного туберкулеза. Всего за пятилетие наблюдения впервые выявленные посттуберкулезные изменения в легких, внутригрудных лимфатических узлах диагностированы у 464 детей и подростков (дети: $n = 359 - 77,4\%$; подростки: $n = 105 - 22,6\%$). В 2019 г. число детей с впервые выявленными кальцинатами увеличилось в 3 раза по сравнению с 2015 г., что обусловлено не только переходом на постановку кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в возрасте 8-14 лет, но и последующим обследованием детей методом компьютерной лучевой диагностики (КТ) [3]. Среди подростков кальцинаты выявлялись в 2019 г. в 4,5 раза чаще, чем в 2015 г. Все дети и подростки с впервые диагностированным самоизлеченным туберкулезом были пролечены в условиях детского стационара и противотуберкулезного санатория в течение 3-6 мес. В целом за период наблюдения (2015-2019 гг.) соотношение впервые выявленных кальцинатов и впервые диагностированных активных локальных форм туберкулеза составило: у детей – 3,5 (2015 г. – 1,1; 2016 г. – 2,9; 2017 г. – 2,8; 2018 г. – 5; 2019 – 23); у подростков – 2,0 (2015 г. – 0,6; 2016 г. – 1,2; 2017 г. – 2; 2018 г. – 4,8; 2019 г. – 3,7). Поскольку первичные формы туберкулеза в настоящее время протекают малосимптомно и бессимптомно, благодаря методам раннего выявления туберкулеза (кожные пробы – проба Манту с 2 ТЕ, проба с диаскинтестом) и более полного скрининга детского населения на туберкулезную инфекцию, полноценного формирования групп риска с последующим КТ-обследованием, стали выявляться минимальные по объему посттуберкулезные изменения (кальцинаты), не визуализируемые на

обзорной рентгенограмме и прямых томограммах. Выявление самоизлеченного первичного туберкулеза обусловлено не только дефектами раннего выявления туберкулеза на некоторых территориях области (охват кожными иммунологическими пробами менее 95%, отсутствие возможности проведения КТ органов грудной клетки, но и отказом родителей от постановки диагностических кожных проб. Работа, проводимая среди детей и подростков, наблюдаемых фтизиатрами в IV и VI группах диспансерного наблюдения, также отражается на показателе заболеваемости детского населения туберкулезом. В 2019 г. число детей ($n = 349$), впервые взятых на диспансерный учет в IVA группу диспансерного учета, уменьшилось по сравнению с 2015 г. ($n = 673$) в 1,9 раза, среди подростков соответственно в 2 раза (2019 г. – $n = 96$ и 2015 г. – $n = 176$). Среднее число детей из контактов на конец года (с учетом впервые взятых на учет и перешедших из предшествующих лет) в 2019 г. уменьшилось за пятилетие наблюдения как среди детей, так и среди подростков в 1,8 раза (дети: 2019 г. – $n = 565$ и 2015 г. – $n = 1\,000$; подростки: 2019 г. – $n = 96$ и 2015 г. – $n = 175$). При наблюдении в IVБ группе число детей, впервые взятых на диспансерный учет в 2019 г. ($n = 467$), по сравнению с 2015 г. ($n = 953$), снизилось в 2 раза; среди подростков соответственно в 1,7 раза (2019 г. – $n = 83$ и 2015 г. – $n = 143$). Среднее число контактных на конец года IVБ (с учетом впервые взятых на учет и перешедших из предшествующих лет) в 2019 г. уменьшилось за пятилетие наблюдения в 1,6 раза (2019 г. – $n = 680$ и 2015 г. – $n = 1\,099$), среди подростков соответственно в 2 раза (2019 г. – $n = 96$ и 2015 г. – $n = 222$). В целом за период 2015-2019 гг. число контактных в IV группе диспансерного учета сократилось среди детей в 1,6 раза, а подростков – в 2 раза. За пятилетие наблюдения число детей, наблюдаемых в IV группе и заболевших туберкулезом, было в 3 раза больше, чем подростков (дети: $n = 30$, подростки: $n = 10$). Показатель заболеваемости туберкулезом детей из IVA группы учета 2019 г. был в 2 раза ниже, чем в 2015 г. (2015 г. – 700,0; 2016 г. – 970,0; 2017 г. – 686,8; 2018 г. – 346,0; 2019 г. – 354,0). Показатель заболеваемости контактных подростков из очагов туберкулеза с бактериовыделением в 2018 г. уменьшился в 1,2 раза по сравнению с 2015 г. (2015 г. – 2 285,7; 2016 г. – 493,0; 2017 г. – 1 899,0; 2018 г. – 1 785,7; 2019 г. – нет). В 2019 г. заболевших подростков в IVA группе не было. При наблюдении в IVБ группе учета туберкулез у детей в 2019-2018 гг. не выявлялся, составив в 2015 г. у детей 273,0 на 100 тыс., у подростков за все годы наблюдения – отсутствовал. Показатель заболеваемости детей из IVA группы учета в 2019 г. был в 15 раз выше

данного показателя среди всего детского населения (2,3 на 100 тыс.) (2015 г. – в 7,8 раза превосходил данный общий показатель среди детского населения области – 9,0 на 100 тыс.). Таким образом, снижение числа наблюдаемых контактных детей и подростков в IV группе учета отражает положительную тенденцию на территории по отношению к числу заболевших туберкулезом лиц, а снижение показателя заболеваемости среди данной категории лиц (дети и подростки) свидетельствует о повышении качества проводимых противотуберкулезных мероприятий среди лиц из контактов.

Формирование VI группы диспансерного наблюдения происходит по результатам проводимых на территории кожных иммунологических проб [3, 4]. В 2019 г. число детей в VI группе учета уменьшилось по сравнению с 2015 г. в 2 раза (2019 г. – $n = 2\,712$; 2015 г. – $n = 4\,836$), у подростков – осталась на уровне 2015 г. ($n = 358$). В VI группе за пятилетие заболело туберкулезом 10 детей и 4 подростка. По годам наблюдения показатель заболеваемости составлял: дети – 2015 г. – 92,5; 2016 г. – 62,1; 2017 г. – нет; 2018 г. – 20,1; 2019 г. – 21,7; подростки – 2015 г. – нет; 2016 г. – 383,1; 2017 г. – нет; 2018 г. – 388,3; 2019 г. – нет. Среди детей, наблюдаемых в VI группе учета, остаются самой высокой по показателю заболеваемости лица с гиперергической чувствительностью к кожным иммунологическим пробам (проба Манту с 2 ТЕ, проба с диаскинтестом). То есть дети с гиперергическими реакциями на кожные иммунологические пробы нуждаются в обязательной КТ органов грудной клетки для выявления активного локального туберкулеза, а длительность их наблюдения должна быть более продолжительной (приказ № 127н МЗ РФ) [4].

Анализ числа заболевших туберкулезом детей и подростков, наблюдаемых в IV и VI группах диспансерного учета, за период 2015-2019 гг. показал, что число больных туберкулезом детей в IV группе в 3 раза больше, чем число лиц детского возраста, наблюдаемых в VI группе.

Закключение

Мониторинг показателя заболеваемости туберкулезом не только на территории, но и в группах диспансерного наблюдения (IV и VI группы), а также анализ данных IIIA группы (с 2020 г. – VIБ группа учета) позволяют улучшить качество проводимых противотуберкулезных мероприятий, обратив особое внимание на работу с группами повышенного риска (дети первых 6 лет жизни, подростки, лица детского возраста из очагов туберкулезной инфекции).

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., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». – 2019 – № 1. – С. 8-36.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатель бремени в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.
3. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. [Электронный ресурс]: Приказ Минздрава РФ от 29.12.2014 г. № 951. – Режим доступа <https://www.garant.ru>.
4. Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н. [Электронный ресурс]: приказ Минздрава РФ №127н от 13. 03.2019 г. – Режим доступа: <https://www.garant.ru>.
5. Туберкулез у детей и подростков: Руководство для врачей / под ред. А. Э. Эргешева, Е. С. Овсянкиной, М. Ф. Губкиной. – М., 2019. – 524 с.
6. ЦНИИОИЗ. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://ЦНИИОИЗ.РФ/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberculeza#h-2-poslednie-dannye>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского»
МЗ РФ,
410012, г. Саратов ул. Большая Казачья, д. 112.

Александрова Елена Николаевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиатрии.

Тел.: (8452) 26-56-08.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии.

Тел.: (8452) 26-16-90.

E-mail: kafedra-ftiz@inbox.ru

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры фтизиатрии

Тел.: (8452) 26-56-08.

E-mail: SalinaTU@rambler.ru

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Nauchno-Prakticheskiy Retsezirovaniy Journal Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya I Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-36. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
3. Clinical recommendations on improvement of diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis. Approved by Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29.12.2014. (In Russ.) Available: <https://www.garant.ru>.
4. On Approval of the Procedure of Dispensary Follow-up over Tuberculosis Patients, Those Exposed to Tuberculosis Infection, and Persons Suspected to Have Tuberculosis and Cured of Tuberculosis and the Recognition of Clauses 16-17 of the Procedure of Medical Care for Tuberculosis Patients, Approved by Edict no. 932n of the Russian Ministry of Health as of November 15, 2012, as no longer valid. Edict no. 127n by the Russian Ministry of Health as of March 13, 2019. (In Russ.) Available: <https://www.garant.ru>.
5. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis in children and adolescents: Guidelines for doctors]. Ergeshov A.E., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F. Moscow, 2019, 524 p.
6. TsNIIOIZ Publ. Available: <https://ЦНИИОИЗ.РФ/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberculeza#h-2-poslednie-dannye>.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
112, Bolshaya Kazachya St.
Saratov, 410012.

Elena N. Aleksandrova

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiology Department.

Phone: (8452) 26-56-08.

Email: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.

Phone: (8452) 26-16-90.

Email: kafedra-ftiz@inbox.ru

Tatyana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Phthisiology Department

Phone: (8452) 26-56-08.

Email: SalinaTU@rambler.ru

Поступила 14.08.2020

Submitted as of 14.08.2020



Оценка роли полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы

А. Б. АВЕРЬЯНОВ¹, И. И. ЧЕРКАШИНА¹, С. Ю. НИКУЛИНА¹, Е. Ю. КУЗНЕЦОВА¹, В. Н. МАКСИМОВ²

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

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у больных аллергической бронхиальной астмой (БА) и у здоровых лиц. **Материалы и методы.** В исследование включено 179 человек с аллергической БА. Диагноз, степень тяжести заболевания устанавливались в соответствии с рекомендациями GINA. Контрольная группа – практически здоровые индивиды ($n = 217$). Больным аллергической БА проводились стандартный набор лабораторных и инструментальных методов обследования и ДНК-типирование.

Результаты. Установлено статистически значимое преобладание частоты встречаемости генотипа AG в группе больных с аллергической БА, в том числе среди женщин, по сравнению с группой здоровых лиц. Обнаружено, что генотип AG rs2227983 гена *EGFR* значимо чаще встречался у больных БА с легким и среднетяжелым течением, в том числе среди женщин, чем среди здоровых лиц, в том числе женщин.

Заключение. Установлена ассоциация полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с аллергической БА. Гомозиготный генотип GG может играть протективную роль в отношении данного заболевания.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм генов, бронхиальная астма, рецептор эпидермального фактора роста, rs2227983 гена *EGFR*

Для цитирования: Аверьянов А. Б., Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Кузнецова Е. Ю., Максимов В. Н. Оценка роли полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 38-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>

Evaluation of the Role of rs2227983 Polymorphism of *EGFR* Gene in the Development of Allergic Asthma

A. B. AVERYANOV¹, I. I. CHERKASHINA¹, S. YU. NIKULINA¹, E. YU. KUZNETSOVA¹, V. N. MAKSIMOV²

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

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

ABSTRACT

The objective of the study: to study rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene in patients with allergic asthma and healthy individuals.

Subjects and Methods. 179 patients suffering from allergic asthma were included in the study. The diagnosis and degree of severity were established in accordance with the GINA recommendations. The Control Group included apparently healthy individuals ($n = 217$). Patients with allergic asthma underwent standard laboratory and instrumental examinations and DNA typing.

Results. A statistically significant predominance of AG genotype frequency in the group of patients with allergic asthma, including women, versus the group of healthy individuals, was established. AG rs2227983 genotype of *EGFR* gene was found to be significantly more common in patients with mild and moderate allergic asthma including women, than in healthy individuals, including women.

Conclusion. The association of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene with allergic asthma has been established. A homozygous GG genotype may play a protective role against the disease.

Key words: single-nucleotide gene polymorphism, bronchial asthma, epidermal growth factor receptor, rs2227983 *EGFR* gene

For citations: Averyanov A.B., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Kuznetsova E.Yu., Maksimov V.N. Evaluation of the role of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene in the development of allergic asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 38-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>

Для корреспонденции:

Аверьянов Анатолий Борисович
E-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Correspondence:

Anatoliy B. Averyanov
Email: Averyanov_a007@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, в основе которого лежат разные биологические механизмы, включающие в том числе действие разных генов [3]. Генетические исследования, проведенные в последние несколько десятилетий, показали ассоциацию БА со 100 генами, и этот список продолжает расти [1-3, 9, 10, 14].

К недостаточно изученным генам относится ген *EGFR*. Этот ген локализован в 7-й хромосоме в локусе 7p11.2 и кодирует трансмембранный рецептор

эпидермального фактора роста (EGFR). EGFR – трансмембранный гликопротеин молекулярной массой 170 кДа, обладающий тирозинкиназной активностью. EGFR относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста. Семейство EGFR состоит из четырех трансмембранных рецепторов: EGFR, ERBB2, ERBB3 и ERBB4. Ростовые факторы и их трансмембранные рецепторные киназы играют важную роль в клеточной пролиферации, выживании, адгезии, миграции и дифферен-

цировке. EGFR экспрессируется на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток и является важным регулятором клеточной пролиферации [8, 12, 17].

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs2227983 в виде замены нуклеотида G нуклеотидом A приводит к замене аминокислот R [Arg] на K [Lys]. Согласно базе данных dbSNP, частота генотипов полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в европеоидной популяции: AA – 8,1%, AG – 40,5%, G – 51,4% [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs2227983].

Ген *EGFR* экспрессируется в норме во многих типах тканей, взаимодействует со множеством метаболитов, в том числе управляет митогенными сигналами, приходящими в клетки [19].

В ряде исследований показано участие белка EGFR в развитии некоторых воспалительных заболеваний, иммунных нарушений, рака легких и других органов [7, 11, 13, 16, 18].

В ряде публикаций сообщается о возможной роли гена *EGFR* в развитии БА [2, 4, 5], об ассоциации гена *EGFR* с ремоделированием и гиперреактивностью дыхательных путей при БА [2, 5, 15, 20]. В России изучен полиморфизм A2073T гена *EGFR* у детей с БА [2]. Предрасположенность к развитию БА была отмечена у гомозигот по T-аллели полиморфного варианта 2073A>T гена *EGFR* [2]. В то же время исследования однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs2227983 гена *EGFR* при БА не описаны.

Цель исследования: изучение полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у больных аллергической БА и у здоровых лиц.

Материалы и методы

В основную группу (ОГ) исследования включено 179 человек с аллергической БА, средний возраст составил $37,45 \pm 14,23$ года, из них было 118 женщин ($40,79 \pm 15,45$ года) и 61 мужчина ($31,8 \pm 10,43$ года). Аллергическая БА легкого течения определена у 116 (68,2%) человек, среднетяжелого течения – у 46 (27,1%) человек и тяжелого течения – у 8 (4,7%) человек. Контрольную группу (КГ) составили 217 здоровых жителей Октябрьского района г. Новосибирска, обследованных в рамках международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) (средний возраст $30,0 \pm 9,1$ года; мужчины составили 49,3%, женщины – 50,7%). Больные ОГ и КГ по полу и возрасту были сопоставимы. У 33 (18,4%) больных ОГ выявлены и другие аллергические заболевания: аллергический ринит – у 30 (16,8%), аллергический дерматит – у 2 (1,1%) и аллергический конъюнктивит – у 1 (0,6%) человека. А также у них имелись сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – у 6 (3,4%) человек,

гипертоническая болезнь – у 21 (11,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 3 (1,7%) человек. Данное исследование утверждено этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 73/2016 от 16.12.2016 г.).

Больным ОГ проводилось клинико-инструментальное и лабораторное обследование: осмотр врачом-пульмонологом и аллергологом, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, спирография с бронходилатационным тестом, развернутый и биохимический анализы крови, аллергологическое обследование и молекулярно-генетическое исследование. Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [6]. Для определения аллельных вариантов rs2227983 гена *EGFR* использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Образующийся продукт ПЦР подвергали дальнейшей рестрикции. Полученные фрагменты были проанализированы. Для полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* (имелся дополнительный сайт рестрикции) генотип AA – определялся как 2 фрагмента размером 117 и 38 п. н., генотип GG – как 3 фрагмента размером 38, 50 и 67 п. н., генотип GA – как 4 фрагмента размером 117, 38, 50 и 67 п. н.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета статистических программ Statistica для Windows 7,0. Межгрупповое сравнение частот аллелей/генотипов изученного полиморфизма рассчитывали с использованием точного критерия Фишера. Относительный риск БА по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты генотипирования в ОГ и КГ представлены в табл. 1.

Выявлены различия распределения генотипов rs2227983 гена *EGFR* между изучаемыми группами. В ОГ доля генотипа AG ОНП rs2227983 гена *EGFR* статистически значимо больше (48,6%), чем в КГ (36,9%); $p < 0,05$. При этом статистически значимых различий в частоте аллелей ОНП rs6737848 гена *EGFR* между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

При сравнении частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* среди женщин из ОГ и женщин из КГ не получено статистически значимых различий (табл. 2).

Доля носителей генотипа AG ОНП rs2227983 гена *EGFR* была статистически значимо больше среди женщин из ОГ, чем среди женщин из КГ (53,4 и 32,7% соответственно, $p < 0,05$). Носители генотипа AA и GG статистически значимо чаще выявлялись у женщин из ОГ, чем у женщин из КГ (11,8 и 4,2%;

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR в основной и контрольной группах

Table 1. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene in the main and control groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p_{χ^2}
	ОГ (n = 179)	КГ (n = 217)	
AA	5,0 (9)	9,2 (20)	> 0,05
AG	48,6 (87)	36,9 (80)	< 0,05
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	> 0,05
A	29,3 (105)	27,65 (120)	> 0,05
G	70,7 (253)	72,35 (314)	> 0,05
AA	5,0 (9)	9,2 (20)	> 0,05
AG + GG	95,0 (170)	90,8 (197)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	0,521; 0,231-1,176		
AA+AG	53,6 (96)	46,1 (100)	> 0,05
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	1,353; 0,910-2,013		

Примечание: абс. – абсолютные значения

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR среди женщин из основной группы и женщин из контрольной группы

Table 2. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene among women from the main and control groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p_{χ^2}
	ОГ (n = 118)	КГ (n = 110)	
AA	4,2 (5)	11,8 (13)	< 0,05
AG	53,4 (63)	32,7 (36)	< 0,05
GG	42,4 (50)	55,5 (61)	< 0,05
A	30,9 (73)	28,2 (62)	> 0,05
G	69,1 (163)	71,8 (158)	> 0,05
AA	4,2 (5)	11,8 (13)	< 0,05
AG + GG	95,8 (113)	88,2 (97)	< 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	0,330; 0,114-0,959		
AA + AG	57,6 (68)	44,5 (49)	< 0,05
GG	42,4 (50)	55,5 (61)	< 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	1,693; 1,002-2,860		

55,5 и 42,4%; $p < 0,05$ соответственно). Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах была статистически значимо больше у женщин из ОГ (57,6%) чем у женщин из КГ (44,5%) (ОШ = 1,693; 95%-ный ДИ = 1,002-2,860; $p < 0,05$). Различия по частотам генотипов и аллелей ОНП rs2227983 гена EGFR между мужчинами сравниваемых групп, в том числе и при разделении по возрасту, оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Отмечены различия распределения генотипов у больных с легким течением астмы из ОГ и КГ (табл. 3).

Среди больных ОГ с легкой степенью БА частота генотипа AG полиморфизма rs2227983 гена EGFR встречалась статистически значимо чаще, чем в КГ (49,1 и 36,9% соответственно; $p < 0,05$). При этом частота генотипа AA встречалась статистически значимо реже в ОГ, чем в КГ (5,2 и 9,2% соответственно; $p < 0,05$). Различий распределения генотипов и

аллелей rs2227983 гена EGFR между больными ОГ со среднетяжелой и тяжелой степенью течения БА и в КГ не обнаружено (табл. 3).

У женщин, страдающих БА легкой степени, из ОГ преобладал генотип AG (52,8%), тогда как в КГ частота данного генотипа была ниже (32,7%; $p < 0,05$). В КГ преобладающими являлись генотип AA (11,8%) и GG генотип (55,5%) (табл. 4). Среди женщин с легкой степенью течения БА из ОГ генотип AA встречался у 4,2%, а генотип GG у 43,1%, что реже, чем у женщин КГ ($p < 0,05$).

Также обнаружены статистически значимые различия в распределении генотипов в группе женщин с аллергической БА средней степени тяжести и КГ (табл. 4). Зарегистрирована значимо повышенная частота генотипа AG гена EGFR в группе женщин с астмой средней степени тяжести (60,6%) по сравнению с КГ (32,7%) ($p < 0,05$). Частота генотипа GG полиморфизма rs2227983 гена EGFR у женщин с астмой

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR у больных с разной степенью тяжести БА из основной группы и в контрольной группе

Table 3. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene in patients with different degree of severity of asthma in the main and control groups

Генотипы	КГ (n = 217) % (абс.)	ОГ % (абс.)		
		легкое течение (n = 116)	среднетяжелое течение (n = 46)	тяжелое течение (n = 8)
AA	9,2 (20)	5,2 (6)*	2,2 (1)	12,5 (1)
AG	36,9 (80)	49,1 (57)*	52,2 (24)	12,5 (1)
GG	53,9 (117)	45,7 (53)	45,7 (21)	75,0 (6)
Аллель А	27,65 (120)	29,7 (69)	28,3 (26)	18,75 (3)
Аллель G	72,35 (314)	70,3 (163)	71,7 (66)	81,25 (13)
Генотип AA	9,2 (20)	5,2 (6)	2,2 (1)	12,5 (1)
Генотип AG + GG	90,8 (197)	94,8 (110)	97,8 (45)	87,5 (7)
Генотип AA + AG	46,1 (100)	54,3 (63)	54,3 (25)	25,0 (2)
Генотип GG		53,9 (117)	45,7 (53)	45,7 (21)

Примечание: здесь и в табл. 4 * – разница статистически значима между показателем в КГ, $p_{\chi^2} < 0,05$

Таблица 4. Частоты генотипов и аллелей rs2227983 гена EGFR среди женщин основной группы с разной степенью тяжести течения БА и здоровых женщин из КГ

Table 4. Frequencies of rs2227983 genotype and allele of EGFR gene among women with different degree of severity of asthma from the main group and healthy women from the control group

Генотипы	КГ (n = 110) % (абс.)	ОГ % (абс.)		
		легкое течение (n = 72)	среднетяжелое течение (n = 46)	тяжелое течение (n = 5)
AA	11,8 (13)	4,2 (3)*	3,0 (1)	0,0 (0)
AG	32,7 (36)	52,8 (38)*	60,6 (20)*	20,0 (1)
GG	55,5 (61)	43,1 (31)*	36,4 (12)	80,0 (4)
Аллель А	28,2 (62)	30,6 (44)	28,3(26)	10,0 (1)
Аллель G	71,8 (158)	69,4 (100)	71,7 (66)	90,0 (9)
Генотип AA	11,8 (13)	4,2 (3)	3,0 (1)	0,0 (0)
Генотип AG + GG	88,2 (97)	95,8 (69)	97,0 (32)	100,0 (5)
Генотип AA + AG	44,5 (49)	56,9 (41)	63,6 (21)	20,0 (1)
Генотип GG	55,5 (61)	43,1 (31)	36,4 (12)	80,0 (4)

средней степени тяжести была достоверно ниже, чем у женщин КГ (36,3 и 55,5% соответственно; $p < 0,05$).

Сравнение распределения частот генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма гена EGFR среди мужчин с аллергической БА разной степени тяжести и мужчин группы контроля статистически значимых различий не выявило.

Закключение

Получены убедительные данные о различиях распределения генотипов и аллелей ОНП rs2227983 гена EGFR среди больных аллергической БА и среди здоровых лиц. Установлено статистически значимое преобладание частоты встречаемости генотипа AG

во всей выборке больных аллергической БА, а также среди женщин с аллергической БА по сравнению со здоровыми лицами. Обнаружено, что генотип AG rs2227983 гена EGFR значимо чаще встречался у больных аллергической БА с легким и среднетяжелым течением, в том числе среди женщин, по сравнению со здоровыми лицами, в том числе среди женщин.

В данном исследовании впервые показано распределение частоты генотипов полиморфизма rs2227983 гена EGFR при аллергической БА у жителей г. Красноярск, установлена его ассоциация с аллергической БА. Гомозиготный генотип GG может играть протективную роль в отношении данного заболевания.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородовой. – М.: Атмосфера, 2010. – 160 с.
2. Лебеденко А. А., Шкурят Т. П., Машкина Е. В., Семерник О. Е., Дрейзина Т. К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 7-12. DOI: org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12.
3. Миронова Ж. А., Трофимов В. И., Бабаджанова Г. Ю. Генетика бронхиальной астмы. Респираторная медицина. Руководство / под ред. акад. РАН А. Г. Чучалина, 2-е изд., перераб. и доп. Т. 1. – С. 439-446.
4. Салтыкова И. В., Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю. и др. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 с бронхиальной астмой // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 7. – С. 53-56.
5. Семерник О. Е., Лебеденко А. А., Шкурят Т. П., Машкина Е. В., Дрейзина Т. К. Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 17-22. DOI: org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22.
6. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / под ред. К. Дейвиса. – М: Мир, 1990. – С. 58-94.
7. Albitar L., Pickett G., Morgan M. et al. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells // Molecular Cancer. – 2010. – № 9. – С. 166. DOI: 10.1186/1476-4598-9-166.
8. Bai J., Guo X. G., Bai X. P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review // Asia Pac. J. Cancer Prevent. – 2012. – № 13. – P. 4879-4881. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.10.4879.
9. Barnes P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Nat. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 183-192.
10. Bouzigon E., Nadif R., Moual N. Le et al. Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study // Rev. Mal. Respir. – 2015. – Mar. 17.
11. Gerger A., El-Khoueiry A., Zhang W. et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for firstlineBevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectalcancer // Clin. Cancer Res. – 2011. – № 17. – P. 5783-5792. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115.
12. Hsu S. C., Miller S. A., Wang Y., Hung M. C. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair // Am. J. Transl. Res. – 2009. № 1. – P. 249-258. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2384.
13. Huang C. M., Chen H. H., Chen D. C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. 180604.
14. Karmaus W., Ziyab A.H., Everson T. et al. Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 63-69.
15. Le Cras T. D., Acciani T. H., Mushaben E. M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiology. – 2011. – Vol. 300, № 3. – P. 414-421. DOI: 10.1152/ajplung.00346.2010.
16. Li C., Wei R., Jones-Hall Y. L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study // Sci. Reports. – 2014. – № 4. – P. 4893. DOI: 10.1038/srep04893.
17. Rodemann H. P., Dittmann K., Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair // Int. J. Radiat. Biol. – 2007. – № 83. – P. 781-791. DOI: 10.1080/09553000701769970.
18. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2007. – № 7. – P. 169-181. DOI: 10.1038/nrc2088.
19. Wiley H. S. Trafficking of the ErbB receptors and its influence on signaling // The EGF Receptor Family. – 2003. – P. 8-91.
20. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on air way hyperrespon siveness // Int. J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 41-48. DOI: 10.3892/ijmm.2012.981.
1. *Genetika bronkholegochnykh zabolevaniy*. [Genetics of bronchopulmonary diseases]. V.P. Puzyrev, L.M. Ogorodova, eds., Moscow, Atmoshera Publ., 2010, 160 p.
2. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and the risk of bronchial asthma in children. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.) doi: org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12.
3. Mironova Zh.A., Trofimov V.I., Babadzhanova G.Yu. *Genetika bronkhialnoy astmy. Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. [The genetics of bronchial asthma. Respiratory Medicine. Guidelines]. Chuchalin A.G., eds., 2nd ed., vol. 1, pp. 439-446.
4. Saltykova I.V., Freydin M.B., Bragina E.Yu. et al. Association of rs6737848 polymorphism of the SOCS5 gene with bronchial asthma. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, no. 7, pp. 53-56. (In Russ.)
5. Semernik O.E., Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Dreyzina T.K. The role of mutations in metalloproteinases and the epithelial growth factor receptor genes in the pathogenesis of children bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2020, vol. 30, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.) doi: org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22.
6. Smith K., Calko S., Cantor Ch. *Puls-elektroforez i metody raboty s bolshimi molekulami DNK. Analiz genoma*. (Russ. Ed.: Smith K., Calko S., Cantor Ch. Pulse electrophoresis and methods for working with large DNA molecules. In: Genome analysis. A practical approach by K.E. Davies). Moscow, Mir Publ., 1990, pp. 58-94.
7. Albitar L., Pickett G., Morgan M. et al. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Molecular Cancer*, 2010, no. 9, pp. 166. doi: 10.1186/1476-4598-9-166.
8. Bai J., Guo X. G., Bai X.P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review. *Asia Pac. J. Cancer Prevent.*, 2012, no. 13, pp. 4879-4881. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.10.4879.
9. Barnes P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 3, pp. 183-192.
10. Bouzigon E., Nadif R., Moual N.Le et al. Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study. *Rev. Mal. Respir.*, 2015, Mar. 17.
11. Gerger A., El-Khoueiry A., Zhang W. et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for firstlineBevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectalcancer. *Clin. Cancer Res.*, 2011, no. 17, pp. 5783-5792. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115.
12. Hsu S.C., Miller S.A., Wang Y., Hung M.C. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair. *Am. J. Transl. Res.*, 2009, no. 1, pp. 249-258. doi: 10.1158/0008-5472.can-10-2384.
13. Huang C.M., Chen H.H., Chen D.C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 7, pp. 180604.
14. Karmaus W., Ziyab A.H., Everson T. et al. Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 63-69.
15. Le Cras T.D., Acciani T.H., Mushaben E.M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiology*, 2011, vol. 300, no. 3, pp. 414-421. doi: 10.1152/ajplung.00346.2010.
16. Li C., Wei R., Jones-Hall Y.L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study. *Sci. Reports*, 2014, no. 4, pp. 4893. doi: 10.1038/srep04893.
17. Rodemann H.P., Dittmann K., Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2007, no. 83, pp. 781-791. doi: 10.1080/09553000701769970.
18. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2007, no. 7, pp. 169-181. doi: 10.1038/nrc2088.
19. Wiley H.S. Trafficking of the ErbB receptors and its influence on signaling. *The EGF Receptor Family*. 2003, pp. 8-91.
20. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on air way hyperrespon siveness. *Int. J. Mol. Med.*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 41-48. doi: 10.3892/ijmm.2012.981.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Аверьянов Анатолий Борисович

ассистент кафедры факультетской терапии с курсом ПО.

E-mail: Averyanov_a007@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Черкашина Ирина Ивановна

доктор медицинских наук,

профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО.

E-mail: cherkashina@list.ru

ORCID: 0000-0003-3825-3946

Никулина Светлана Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом ПО.

Тел. 8 (391) 220-04-95.

E-mail: nikulina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-6968-7627

Кузнецова Елена Юрьевна

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры факультетской терапии с курсом ПО.

E-mail: elenak002@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8877-0805

Максимов Владимир Николаевич

НИИ терапии и профилактической медицины –

филиал Института цитологии и генетики СО РАН,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

Тел.: 8 (383) 264-25-16.

E-mail: medik11@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Anatoliy B. Averyanov

Assistant of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.

Email: Averyanov_a007@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Irina I. Cherkashina

Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.

Email: cherkashina@list.ru

ORCID: 0000-0003-3825-3946

Svetlana Yu. Nikulina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.
Phone: +7 (391) 220-04-95.

Email: nikulina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-6968-7627

Elena Yu. Kuznetsova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department with Professional Development Training.

Email: elenak002@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8877-0805

Vladimir N. Maksimov

Institute of Internal and Preventive Medicine,
the Branch of Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases.
175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089.

Phone: +7 (383) 264-25-16.

Email: medik11@mail.ru

Поступила 16.07.2021

Submitted as of 16.07.2021



Способ моделирования специфического туберкулезного перитонита (экспериментальное исследование)

Д. В. ПЛОТКИН^{1,2}, Т. И. ВИНОГРАДОВА³, М. Н. РЕШЕТНИКОВ¹, Ю. Р. ЗЮЗЯ¹, М. С. СЕРДОБИНЦЕВ³, М. В. СИНИЦЫН¹

¹ТБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, РФ

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: создание воспроизводимой модели хронического туберкулезного перитонита для изучения патофизиологических механизмов его развития и использования в разработках по диагностике и лечению.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием 10 кроликов-самцов породы советская шиншилла. Животным выполняли внутрибрюшное введение культуры микобактерий туберкулеза, моделирование туберкулезного перитонита по предложенной нами методике.

Результаты. В эксперименте доказано, что у всех животных развивался туберкулезный перитонит с поражением большого сальника и серозных покровов внутренних органов. При молекулярно-генетическом исследовании фрагментов сальника и брюшины выявлена ДНК микобактерий туберкулеза.

Ключевые слова: моделирование перитонита, туберкулезный перитонит, абдоминальный туберкулез, брюшина, кролики, модельные животные

Для цитирования: Плоткин Д. В., Виноградова Т. И., Решетников М. Н., Зюзя Ю. Р., Сердобинцев М. С., Синицын М. В. Способ моделирования специфического туберкулезного перитонита (экспериментальное исследование) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 44-50. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-44-50>

The Optimal Modeling Method of Specific Tuberculosis Peritonitis (experimental research)

D. V. PLOTKIN^{1,2}, T. I. VINOGRADOVA³, M. N. RESHETNIKOV¹, YU. R. ZYUZYA¹, M. S. SERDOBINTSEV³, M. V. SINITSYN¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to create a reproducible model of chronic tuberculosis peritonitis to study pathophysiological mechanisms of its progression and to develop pathogenetically based therapy.

Subjects and Methods. The study was performed using 10 male rabbits of the Chinchilla breed. The animals were administered intraperitoneal culture of *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis peritonitis modeling was performed according to the proposed method.

Results. In the course of the experiment, it was proved that all animals developed tuberculous peritonitis with lesions of the large omentum and serous integuments of internal organs. Molecular genetic tests of fragments of the omentum and peritoneum detected DNA of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: peritonitis, modeling of peritonitis, tuberculosis, tuberculous peritonitis, abdominal tuberculosis, peritoneum, rabbits, model animals

For citations: Plotkin D.V., Vinogradova T.I., Reshetnikov M.N., Zyuzya Yu.R., Serdobintsev M.S., Sinitsyn M.V. The optimal modeling method of specific tuberculosis peritonitis (experimental research). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 44-50. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-44-50>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Dmitry V. Plotkin
Email: kn13@list.ru

Перитонит по-прежнему остается основной причиной летальности у пациентов с острой хирургической патологией [9]. Для изучения патогенетических механизмов различных перитонитов, а также для разработки способов лечения создано множество экспериментальных моделей гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости [6, 9, 10], но модели для первичного туберкулезного воспаления брюшины нет. По данным Е. Е. Чепурных и др., все способы получения экспериментального перитонита можно условно разделить на две группы: введение в брюшную полость инородных тел

или химических веществ и инокуляция растворов с высоким титром неспецифической бактериальной флоры [10]. К недостаткам таких моделей можно отнести использование наркоза и применение оперативной техники, развитие местного перитонеального процесса (внутрибрюшного абсцесса), а также быструю гибель животных на фоне развивающегося абдоминального сепсиса [10, 20].

Моделирование туберкулезного перитонита (ТП) имеет ряд объективных сложностей, связанных прежде всего с тем, что при развитии заболевания в естественных условиях микобактерии туберкуле-

за (МБТ) проникают в листки брюшины гематогенно, лимфогенно или контактно из первичных очагов инфекции (чаще из легких), процесс имеет подострое или хроническое течение и напрямую связан с иммунным статусом пациента [7, 13]. При использовании поисковой системы PubMed нам не удалось найти публикации о способах моделирования туберкулеза брюшины, но были обнаружены описания внутрибрюшинного заражения лабораторных животных культурой МБТ с неудовлетворительными результатами.

Первые попытки экспериментального воспроизведения туберкулеза брюшины относятся к концу XIX – началу XX в. Так, в работах Д. Н. Кишенского (1894) и Н. И. Панова (1902) описано внутрибрюшинное заражение морских свинок, кроликов и мышей суспензией мокроты больных легочным туберкулезом. В исследованиях сообщается о быстрой гибели животных на фоне развившегося генерализованного милиарного воспаления и редких проявлениях ТП (спаечный процесс, бугорки, экссудат), а также туберкулеза легких, внутрибрюшных лимфатических узлов, селезенки и почек, обнаруженных при аутопсии. В похожей работе F. Namiotti и A. Baciocchi, опубликованной в журнале «La Riforma Medica» (1893), имеется указание на развитие изолированного туберкулезного оментита. В более поздних экспериментах M. B. Lurie (1929), K. Omachi (1953) и C. E. Woodruff (1958) поражения серозных листков не наблюдалось при внутрибрюшинном заражении культурой МБТ кроликов и крыс [19].

ТП относится к так называемым первичным перитонитам и составлял до 1990-х годов всего 0,04-0,7% от всех выявленных случаев туберкулеза. В современном мире число пациентов с ТП увеличивается даже в тех странах, где туберкулез ранее встречался редко, и это напрямую связано с ростом миграционных потоков, распространением заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитами, в том числе ВИЧ-инфекцией, применением глюкокортикоидов и блокаторов ФНО, распространенностью сахарного диабета, перитонеального диализа и фиброзирующих болезней печени [1, 3]. Брюшина – шестая по распространенности внелегочная локализация туберкулеза в США, Канаде и ЕС, встречается в 3,5% случаев туберкулеза легких и в 31-58% случаев абдоминального туберкулеза [23]. По РФ такая статистика отсутствует.

Таким образом, остается актуальной попытка создания модели ТП, максимально приближенной к человеческой, для использования при разработке новых методов диагностики и лечения. Основными условиями при моделировании ТП являются воспроизводимость и однотипность его развития.

Цель исследования: создание воспроизводимой модели хронического ТП для изучения патофизиологических механизмов его развития и использования в разработках по диагностике и лечению.

Исследования проводили на 10 кроликах-самцах породы советская шиншилла массой 2 300-2 850 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» НИЦ "Курчатовский институт"». Для выполнения работы использовали животных без внешних признаков заболевания, прошедших двухнедельный карантинный режим в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Кроликов содержали в одинаковых условиях, на стандартном пищевом режиме. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [2], согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБУ «СПб НИИФ» (протокол заседания № 73 от 23.12.2020 г.).

Для создания оптимальной иммуносупрессии и подавления макрофагальной активности за сутки до заражения каждому животному внутривенно вводили ингибитор фактора некроза опухоли (Инфликсимаб), разведенный на физиологическом растворе до 10 мл из расчета 16 мг препарата на 1 кг массы тела кролика. За час до заражения проводилась внутрибрюшная инокуляция 5 мл раствора железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxide saccharose complex) для подавления активности перитонеальных макрофагов путем их перегрузки железом. Дозы вводимых препаратов рассчитывали, исходя из таблицы межвидового переноса доз [11]. Заражение осуществляли внутрибрюшинно полую иглой диаметром 8 фг, местом инъекции была правая подвздошная область. В качестве инфекционного агента использовали культуру *Mycobacterium tuberculosis* H37R_v (ТБС # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага. 1976 г.) – лекарственно-чувствительный стандартный штамм МБТ H37R_v, полученный 07.08.2013 г. из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Объем вводимой культуры составлял 10⁶ КОЕ в 5 мл геля гидроокиси алюминия.

В течение 6 нед. осуществляли наблюдение за модельными животными, отмечая особенности поведения и изменение массы тела. Для подтверждения факта развития инфекции проводили внутрикожные пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) и определяли изменение активности аденозиндезаминазы крови методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре PV1251C (Беларусь) на 2-е и 44-е сут от момента заражения [4, 8, 17].

Животных выводили из эксперимента под наркозом с соблюдением правил эвтаназии на 45-е сут после заражения путем передозировки средств для наркоза. При аутопсии для морфологического и бактериоскопического исследования забирали образцы брюшины, большого сальника, фрагменты тонкой и толстой кишки, мезентериальные лимфатические узлы, сердце, печень, селезенку, почки и легкие. Для молекулярно-генетического исследования использовали участки париетальной брюшины и сальника, а также экссудат.

Биопсийный материал обрабатывали по стандартной методике, приготавливали срезы толщиной 3-5 микрон. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону и Цию – Нильсену. Видовую идентификацию возбудителя осуществляли молекулярно-генетическими методами: полимеразной цепной реакцией с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» ООО «Синтол» (Россия).

Результаты исследования

В ходе последующего динамического наблюдения за животными установлено, что в течение первых 2-9 сут наблюдались симптомы интоксикации, снижение массы тела в среднем на 70-113 г, отказ от приема пищи, вялость и гиподинамия. Однако в последующие 35 дней у всех кроликов отмечена положительная динамика: восстановилась обычная двигательная активность, увеличилась масса тела в пределах $132,0 \pm 42,6$ г, нормализовался аппетит. На 30-е сут зафиксирована гиперергическая реакция на пробу с диаскинестом (рис. 1), наблюдалось увеличение концентрации аденозиндезаминазы в сыворотке крови, что косвенно указывало на развитие туберкулезной инфекции (рис. 2).

При проведении аутопсии у всех 10 животных найдены макроскопические признаки ТП: желтоватый серозный выпот в брюшной полости, не превышающий по объему 2-5 мл, множественные бугорки на париетальной и висцеральной брюшине размерами от 2 до 6 мм в диаметре, полиморфный спаечный процесс в виде межкишечных сращений, штранных и плоскостных полиморфных спаек, а также уплотнение и диффузная инфильтрация сальника (рис. 3). У 8 кроликов отмечены визуальные признаки туберкулеза легких в виде участков инфильтрации и уплотнения легочной ткани с наличием мелких белесоватых высыпаний, значительное увеличение некоторых лимфатических узлов средостения и брыжейки тонкой кишки. В одном наблюдении зафиксирован туберкулезный спленит, еще в одном – туберкулезное поражение печени.

Гистологическое исследование фрагментов париетальной брюшины, ткани большого сальника и серозной оболочки кишечника подтвердило развитие ТП во всех исследуемых образцах у всех кроликов. Морфологически туберкулез серозного покрова



Рис. 1. Гиперергическая реакция у кролика на пробу с антигеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинест), 30-е сут от момента заражения МБТ

Fig. 1. A hyperergic reaction in a rabbit to the test with tuberculosis recombinant antigen (Diaskintest), 30 days after infection with *M. tuberculosis*

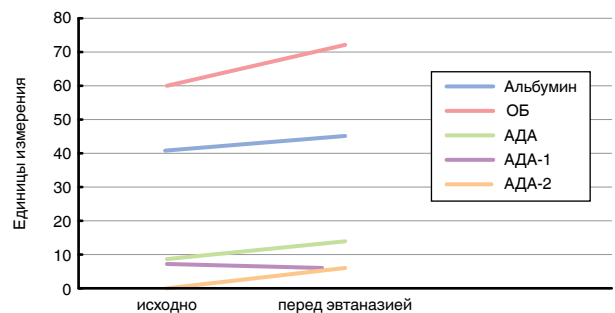


Рис. 2. Изменение уровня общего белка и активности аденозиндезаминазы исходно и через 44 сут после заражения МБТ

Fig. 2. Changes in total protein level and adenosine deaminase activity at baseline and 44 days after infection with *M. tuberculosis*

имел некоторые отличия у различных особей, в одних случаях преобладали альтеративные процессы с преобладанием полей казеозного некроза, в других случаях наблюдалась выраженная пролиферативная реакция в виде скоплений туберкулезных гранул, сходных по архитектонике с человеческими (рис. 4). При окраске по Перлсу в некоторых фрагментах брюшины визуализированы скопления гемосидеринсодержащих макрофагов, а при окраске по Ван Гизону во всех случаях обнаружена слабая отграничительная реакция с небольшим содержанием коллагеновых волокон вокруг очагов воспаления. При использовании бактериоскопического метода по Цию – Нильсену обнаружены множественные



Рис. 3. Макропрепарат. Туберкулезный перитонит у кроликов. Париетальная брюшина отечна, на ее поверхности множественные бугорки (обведены круглой рамкой) и спайки – штринги (указаны стрелкой)
Fig. 3. Gross specimen. Tuberculous peritonitis in rabbits. Parietal peritoneum is edematous, on its surface there are multiple tubercles (circled) and adhesions - strangles (indicated by arrow)

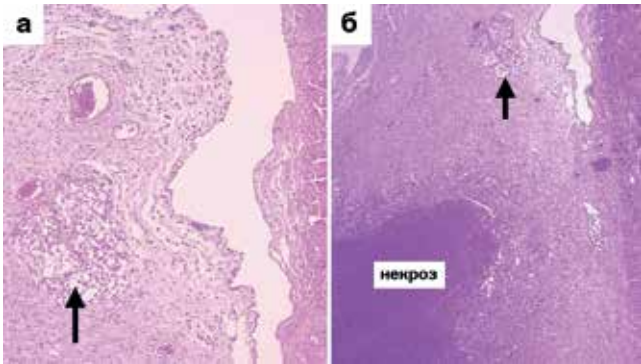


Рис. 4. Микропрепарат. Туберкулезный перитонит у кроликов: а) гранулематозный перитонит – брюшина утолщена за счет фиброза, с полнокровием сосудов, мононуклеарной инфильтрацией, гранулемами (гранулемы указаны стрелкой); б) очаг казеозного некроза в брюшине, гранулемы указаны стрелкой. Окраска гематоксилин-эозином: а – $\times 100$, б – $\times 40$
Fig. 4. Sectioned slide. Tuberculous peritonitis in rabbits: а) granulomatous peritonitis – peritoneum thickened due to fibrosis, with full blood vessels, mononuclear infiltration, granulomas (granulomas indicated by arrow); б) focus of caseous necrosis in peritoneum, granulomas indicated by the arrow. Hematoxylin-eosin staining, а – $\times 100$, б – $\times 40$

микроколонии кислотоустойчивых микобактерий в очагах казеозного некроза, а также в цитоплазме макрофагов и многоядерных клеток (рис. 5). Молекулярно-генетический метод показал наличие ДНК МБТ в тканях большого сальника и фрагментах париетальной брюшины.

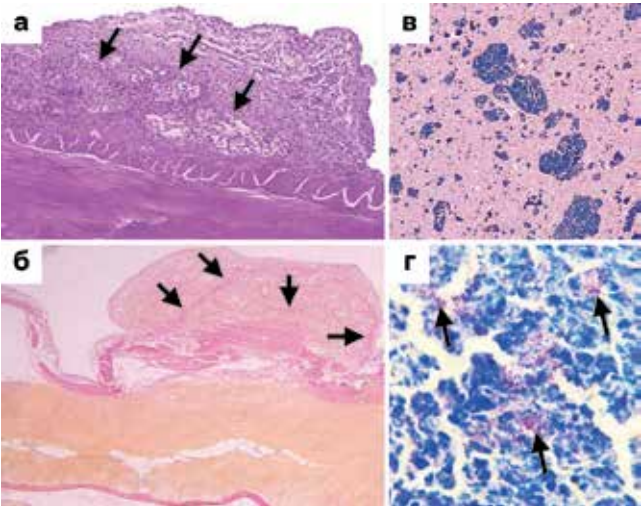


Рис. 5. Микропрепарат. Туберкулезный перитонит у кроликов: а) гранулематозный перитонит, (гранулемы указаны стрелками); б) гранулематозный перитонит: рыхлые тонкие collagenовые волокна (указаны стрелками, collagenовые волокна окрашены в красный цвет); в) железосодержащий пигмент в участках туберкулезного воспаления (окрашен в сине-зеленый цвет); г) скопления кислотоустойчивых микобактерий в казеозно-некротических массах (указаны стрелками, кислотоустойчивые микобактерии окрашены в красный цвет): а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – окраска по Ван Гизону, $\times 100$; в – реакция Перлса, $\times 100$; г – окраска по Цилю-Нильсену, $\times 1000$

Fig. 5. Sectioned slide. Tuberculous peritonitis in rabbits: а) granulomatous peritonitis, (granulomas indicated by arrows); б) granulomatous peritonitis: loose thin collagen fibers (indicated by arrows, collagen fibers stained red); в) glandular pigment in areas of tuberculous inflammation (stained blue-green); г) accumulations of acid-fast mycobacteria in caseous necrotic masses (indicated by arrows, acid-fast mycobacteria stained red): а – hematoxylin-eosin staining, $\times 100$. б - Van Gieson staining, $\times 100$; в - Perls reaction, $\times 100$; г - Ziehl-Nelsen staining, $\times 1,000$

При микроскопическом исследовании легочной ткани у 8 животных выявлено туберкулезное воспаление различной степени выраженности с преобладанием деструктивных форм и формированием мелких полостей распада. В других органах отмечены венозное полнокровие, дистрофические изменения гепатоцитов, клеток миокарда и почечных канальцев.

В нашем эксперименте мы планировали создать хроническую модель ТП. Для этого в качестве мо-

дельного объекта нами выбраны именно кролики (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), которые, по данным ряда исследователей, обладают достаточно высокой устойчивостью к инвазии МБТ [5, 12]. Мыши, особенно имбредные, не рассматривались в качестве объектов для моделирования туберкулеза серозных оболочек, так как у них быстро развиваются латентные либо острые формы инфекции без формирования гранулематозного воспаления и полостей распада, а также без казеозного некроза, типичного для туберкулеза у человека [5, 14, 22].

Выбор предложенного способа моделирования обусловлен тем, что были учтены иммунологические свойства брюшины. Для подавления основного цитокина регулятора формирования и устойчивости гранулем, активатора апоптоза иммунокомпетентных клеток [16, 21] введен ингибитор ФНО-альфа. Для уменьшения пула перитонеальных макрофагов использован феномен «перегрузки железом», при котором свободное нетрансферинное железо, введенное в брюшную полость, быстро поглощается агранулоцитами, ко-

торые в дальнейшем не трансформируются в активные макрофаги [15, 18, 23]. При сочетании этих двух факторов формировались благоприятные условия для размножения микобактерий в листках брюшины, что и способствовало развитию ТП с сочетанным гематогенным поражением легких у большинства модельных животных.

Заключение

Предложенный способ позволяет получить модель ТП для изучения развития специфического воспалительного процесса в брюшной полости и по своим клиническим и морфологическим проявлениям приближенную к ТП человека. Воспроизводимость модели составляла 100%, о чем свидетельствовали молекулярно-генетические и гистологические исследования. Модель может быть использована в хроническом эксперименте для изучения патофизиологических механизмов развития туберкулеза брюшины и разработки подходов к диагностике и лечению.

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. Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в г. Москве // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-17-26>.
2. ГОСТ 33216-2014. Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами. – М.: Стандартинформ, 2016.
3. Зубань О. Н., Белиловский Е. М., Грабарник А. Е., Чотчаев Р. М., Родченков А. В. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в мегаполисе // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 55-56. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-55-56>.
4. Найманов А. Х., Гулюкин А. М., Толстенко Н. Г., Вангели Е. П., Калмыков В. М. Проба с диаскинтестом при диагностике туберкулеза животных // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 53-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56>.
5. Найманов А. Х., Калмыков В. М., Калмыкова М. С. Воспроизведение туберкулеза на лабораторных животных (биологическая проба) // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. – № 5. – С. 24-30.
6. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Подачин П. В., Сергеева Н. А. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита // Анналы хирургии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 48-54.
7. Савоненкова Л. Н., Арямкина О. Л. Патогенез и морфогенез абдоминального туберкулеза с поражением гастроинтестинального тракта // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 89-94.
8. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Ряснянская Т. Б. Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулеза // Пробл. туб. – 2002. – Т. 81, № 3. – С. 43-45.
9. Томнюк Н. Д., Данилина Е. П., Черных А. Н., Парно А. А., Шурко К. С. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 81-84.
10. Чепурных Е. Е., Шурыгина И. А., Фадеева Т. В., Григорьев Е. Г. Экспериментальное моделирование разлитого гнойного перитонита // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 117-121. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.15>.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Kotova E.A. Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases detected in the city of Moscow *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 17-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-17-26>.
2. GOST 33216-2014. Rules of work with laboratory rodents and rabbits. Moscow, Standartinform Publ., 2016. (In Russ.)
3. Zuban O.N., Belilovsky E.M., Grabarnik A.E., Chotchaev R.M., Rodchenkov A.V. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 55-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-55-56>.
4. Naymanov A.Kh., Gulyukin A.M., Tolstenko N.G., Vangeli E.P., Kalmykov V.M. Diaskintest for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 53-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-53-56>.
5. Naymanov A.Kh., Kalmykov V.M., Kalmykova M.S. Reproduction of tuberculosis on laboratory animals (biological test). *Veterinariya, Zootekhnika i Biotekhnologiya*, 2018, no. 5, pp. 24-30. (In Russ.)
6. Saveliev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I., Podachin P.V., Sergeeva N.A. Criteria for selecting an effective surgical treatment tactic for disseminated peritonitis. *Annals of Surgery*, 2013, vol. 18, no. 2, pp. 48-54. (In Russ.)
7. Savonenkova L.N., Aryamkina O.L. Pathogenesis and morphogenesis of abdominal tuberculosis with involvement of the gastrointestinal tract. *Nizhgorodskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2006, no. 2, pp. 89-94. (In Russ.)
8. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Perova T.L., Rysnianskaya T.B. Activity of adenosine deaminase and its isozymes in patients with various forms of tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2002, vol. 81, no. 3, pp. 43-45. (In Russ.)
9. Tomnyuk N.D., Danilina E.P., Chernykh A.N., Parno A.A., Shurko K.S. Peritonitis as one of the main causes of a fatal outcome. *Sovremennyye Naukoemkie Tekhnologii*, 2010, no. 10, pp. 81-84. (In Russ.)
10. Chepurnykh E.E., Shurygina I.A., Fadeeva T.V., Grigoriev E.G. Experimental modeling of general purulent peritonitis. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*, 2019, vol. 4, no. 3, pp. 117-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.15>.

11. Шекунова Е. В., Ковалева М. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 19-28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
12. Шепелькова Г. С., Евстифеев В. В., Апт А. С. Исследование молекулярных механизмов патогенеза туберкулеза на экспериментальных моделях // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 7. – С. 3-11.
13. Chong V.H. Challenges with extrapulmonary tuberculosis // *South Med. J.* – 2009. – Vol. 102, № 5. – P. 551-522. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181a09331>.
14. Cooper D., Yao V., McCauley R., Hall J., Platell C. A low-morbidity murine model of peritonitis // *Dis. Colon. Rectum.* – 2002. – Vol. 45, № 3. – P. 394-400. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6189-x>.
15. Fell L.H., Seiler-Mußler S., Sellier A.B., Rotter B., Winter P., Sester M. et al. Impact of individual intravenous iron preparations on the differentiation of monocytes towards macrophages and dendritic cells // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31, № 11. – P. 1835-1845. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw045>.
16. Hamdi H., Mariette X., Godot V., Weldingh K., Hamid A.M., Prejean M.V. et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. R114. <https://doi.org/10.1186/ar1994>.
17. Hillebrand D.J., Runyon B.A., Yasmineh W.G., Rynders G.P. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24, № 6. – P. 1408-1412. <https://doi.org/10.1002/hep.510240617>.
18. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K., Weiss G. "Pumping iron" – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels // *Pflugers Arch.* – 2017. – Vol. 469, № 3-4. – P. 397-418. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>.
19. Omachi K. Experimental tuberculous infection in mice // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1953. – Vol. 57, № 4. – P. 317-326. <https://doi.org/10.1620/tjem.57.317>.
20. Salgado Júnior W., Santos J.S., Cunha F. de Q. Development of a lethal model of peritonitis for assessment of laparoscopic and laparotomic treatments in rats // *Acta Cir. Bras.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 39-42. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502007000100007>.
21. Salu O.Y., Sofer C., Stein D.S., Schwander S.K., Wallis R.S. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194, № 4. – P. 486-492. <https://doi.org/10.1086/505430>.
22. Singhal A., Aliouat E. M., Hervé M., Mathys V., Kiass M., Creusy C., Delaire B. et al. Experimental tuberculosis in the Wistar rat: a model for protective immunity and control of infection // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. e18632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018632>.
23. Srivastava U., Almusa O., Tung K. W., Heller M. T. Tuberculous peritonitis // *Radiol. Case Rep.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 971. <https://doi.org/10.2484/rcr.v9i3.971>.
24. Sukhbaatar N., Weichhart T. Iron regulation: macrophages in control // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 137. <https://doi.org/10.3390/ph11040137>.
11. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
12. Shepelkova G.S., Evstifeev V.V., Apt A.S. The study of molecular mechanisms of tuberculosis pathogenesis in experimental models. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 7, pp. 3-11. (In Russ.)
13. Chong V.H. Challenges with extrapulmonary tuberculosis. *South Med. J.*, 2009, vol. 102, no. 5, pp. 551-522. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181a09331>.
14. Cooper D., Yao V., McCauley R., Hall J., Platell C. A low-morbidity murine model of peritonitis. *Dis. Colon. Rectum.*, 2002, vol. 45, no. 3, pp. 394-400. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6189-x>.
15. Fell L.H., Seiler-Mußler S., Sellier A.B., Rotter B., Winter P., Sester M. et al. Impact of individual intravenous iron preparations on the differentiation of monocytes towards macrophages and dendritic cells. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2016, vol. 31, no. 11, pp. 1835-1845. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw045>.
16. Hamdi H., Mariette X., Godot V., Weldingh K., Hamid A.M., Prejean M.V. et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. R114. <https://doi.org/10.1186/ar1994>.
17. Hillebrand D.J., Runyon B.A., Yasmineh W.G., Rynders G.P. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*, 1996, vol. 24, no. 6, pp. 1408-1412. <https://doi.org/10.1002/hep.510240617>.
18. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K., Weiss G. "Pumping iron" – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.*, 2017, vol. 469, no. 3-4, pp. 397-418. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>.
19. Omachi K. Experimental tuberculous infection in mice. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1953, vol. 57, no. 4, pp. 317-326. <https://doi.org/10.1620/tjem.57.317>.
20. Salgado Júnior W., Santos J.S., Cunha F. de Q. Development of a lethal model of peritonitis for assessment of laparoscopic and laparotomic treatments in rats. *Acta Cir. Bras.*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 39-42. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502007000100007>.
21. Salu O.Y., Sofer C., Stein D.S., Schwander S.K., Wallis R.S. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 194, no. 4, pp. 486-492. <https://doi.org/10.1086/505430>.
22. Singhal A., Aliouat E.M., Hervé M., Mathys V., Kiass M., Creusy C., Delaire B. et al. Experimental tuberculosis in the Wistar rat: a model for protective immunity and control of infection. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. e18632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018632>.
23. Srivastava U., Almusa O., Tung K.W., Heller M.T. Tuberculous peritonitis. *Radiol. Case Rep.*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 971. <https://doi.org/10.2484/rcr.v9i3.971>.
24. Sukhbaatar N., Weichhart T. Iron regulation: macrophages in control. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 137. <https://doi.org/10.3390/ph11040137>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-28-10.

Плоткин Дмитрий Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург
туберкулезного хирургического отделения клиники № 2.
E-mail: kn13@list.ru
ORCID iD 0000-0002-6659-7888

Решетников Михаил Николаевич

кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулезного
хирургического отделения клиники № 2.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control,
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-28-10.

Dmitry V. Plotkin

Candidate of Medical Sciences,
Surgeon of Tuberculosis Surgery Department no. 2.
Email: kn13@list.ru
ORCID iD 0000-0002-6659-7888

Mikhail N. Reshetnikov

Candidate of Medical Sciences, Surgeon of Tuberculosis
Surgery Department Clinic no. 2.

E-mail: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601

Зюзя Юлия Рашидовна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и
патоморфологии, врач-патологоанатом.

E-mail: zuzaju@mail.ru
ORCID iD 0000-0003-2814-4826

Синицын Михаил Валерьевич

доктор медицинских наук, заместитель директора.

E-mail: msinitsyn@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-8951-5219

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Виноградова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник, заведующая лабораторией
экспериментального туберкулеза.

Тел.: 8 (812) 775-75-55
E-mail: vinogradova@spbniif.ru
ORCID iD 0000-0002-5234-349X

Сердобинцев Михаил Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-84-53.
E-mail: osteolog@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-4066-1087

Email: taxol@bk.ru
ORCID iD 0000-0002-4418-4601

Yuliya R. Zyuzya

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of
Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and
Pathomorphology. Pathologist.

Email: zuzaju@mail.ru
ORCID iD 0000-0003-2814-4826

Mikhail V. Sinitsyn

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director.

Email: msinitsyn@mail.ru
ORCID iD 0000-0001-8951-5219

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

Tatyana I. Vinogradova

Doctor of Medical Sciences,
Professor,
Chief Researcher,
Head of Experimental Tuberculosis Laboratory.

Phone: +7 (812) 775-75-55
Email: vinogradova@spbniif.ru
ORCID iD 0000-0002-5234-349X

Mikhail S. Serdobintsev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher.

Phone: +7 (812) 297-84-53.
Email: osteolog@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-4066-1087

Поступила 2.08.2021

Submitted as of 02.08.2021



Случай сочетания микоплазменной пневмонии и геморрагической лихорадки денге у туриста из Таиланда

Н. А. РОЗАНОВА¹, М. А. САЙФУЛЛИН^{1,2}, Н. Н. ЗВЕРЕВА^{1,3}, В. Ф. ЛАРИЧЕВ², Я. Е. ГРИГОРЬЕВА⁴, А. М. БУТЕНКО²

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

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, РФ

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

⁴ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен случай сочетания инфекционных заболеваний – геморрагической лихорадки денге и микоплазменной пневмонии у пациента после возвращения из эндемичного по лихорадке денге района. Далее у пациента на фоне лечения диагностировано осложнение в виде клостридиального колита. Проведена оценка клинических, лабораторных, рентгенологических показателей, использованных при диагностике заболеваний.

Ключевые слова: лихорадка денге, микоплазменная пневмония, пневмония, Таиланд

Для цитирования: Розанова Н. А., Сайфуллин М. А., Зверева Н. Н., Ларичев В. Ф., Григорьева Я. Е., Бутенко А. М. Случай сочетания микоплазменной пневмонии и геморрагической лихорадки денге у туриста из Таиланда // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 51-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-51-56>

A Clinical Case of Concurrent Mycoplasma Pneumonia and Dengue Hemorrhagic Fever in a Tourist from Thailand

N. A. ROZANOVA¹, M. A. SAYFULLIN^{1,2}, N. N. ZVEREVA^{1,3}, V. F. LARICHEV², YA. E. GRIGORIEVA⁴, A. M. BUTENKO²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

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

⁴Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of concurrent infectious diseases - dengue hemorrhagic fever and mycoplasma pneumonia in a patient who came back from the area endemic for dengue fever. Further, the patient was diagnosed with clostridial colitis which was the complication. Clinical, laboratory, and radiological parameters used in the diagnosis of diseases were evaluated.

Key words: fever, dengue, mycoplasma pneumoniae, pneumonia, Thailand

For citations: Rozanova N.A., Sayfullin M.A., Zvereva N.N., Larichev V.F., Grigorieva Ya.E., Butenko A.M. A clinical case of concurrent mycoplasma pneumonia and dengue hemorrhagic fever in a tourist from Thailand. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 51-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-51-56>

Для корреспонденции:

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович
E-mail: dr_saifullin@mail.ru

Correspondence:

Mukhammad A. Sayfullin
Email: dr_saifullin@mail.ru

Лихорадка денге (ЛД) – самое распространенное вирусное трансмиссивное заболевание в мире. В настоящее время заболевание является эндемичным более чем в 100 странах, около 70% случаев приходится на государства Юго-Восточной Азии. За последние два десятилетия число случаев заболевания ЛД, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), возросло более чем в 8 раз, число зарегистрированных случаев смерти в период с 2000 по 2015 г. – более чем в 4 раза [1]. В последние десятилетия ЛД перестала быть эндемичной только для регионов своего классического распространения, что связано с туристическими потоками в страны Южной и Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и Карибского бассейна [1, 2]. В международной классификации болезней 10-го пересмотра

(МКБ-10), принятой в России в качестве основного классификатора, определяют ЛД (шифр A90) и геморрагическую лихорадку, вызванную вирусом денге (A91). Однако в связи с высокой частотой случаев тяжелой ЛД без клинически выраженного геморрагического синдрома экспертами ВОЗ предложена классификация, выделяющая: возможную ЛД, ЛД с угрожающими симптомами и тяжелую ЛД, представляющую собой шоковый синдром денге [13] (табл. 1). К причинам тяжелого течения ЛД можно отнести как антителозависимое усиление инфекции, развивающееся при повторном инфицировании гетерологическим вирусом, так и развитие ЛД на фоне коморбидного фона, прежде всего заболеваний, связанных с патологией гемостаза. Имеются данные, что детям в возрасте от 2 до 5 лет,

Таблица 1. Классификация лихорадки денге 2009 г.
Table 1. Classification of dengue fever, 2009

Возможная ЛД	ЛД с угрожающими симптомами	Тяжелая ЛД
Проживание или посещение эндемичного региона лихорадка, 2 и более из симптомов: тошнота/рвота; сыпь; боли (головная, ретроорбитальная, миалгии); лейкопения; положительный стандартный турникет тест; любой из «угрожающих симптомов»	Боль в животе; повторная рвота; накопление жидкости (асцит, гидроторакс); кровотечения со слизистых оболочек; сонливость, беспокойство; увеличение печени > 2 см; повышение гематокрита; быстрое снижение тромбоцитов	Признаки шока (падение АД, тахикардия); развитие респираторного дистресс-синдрома; кровотечения; повышение АЛТ, АСТ > 1 000 МЕ/л; нарушение сознания; полиорганная недостаточность

вакцинированным против ЛД, спустя 3 года после вакцинации госпитализация в связи с инфекцией денге требовалась в 7 раз чаще по сравнению с непривитыми сверстниками из контрольной группы [7]. На территории России официальная регистрация случаев ЛД введена с 2012 г. За это время, по данным Роспотребнадзора, зарегистрировано более 1 000 случаев, 2 случая, по данным литературы, закончились летальным исходом вследствие развития шокового синдрома денге [2].

Широкое распространение ЛД привело к увеличению случаев сочетания ЛД как с трансмиссивными инфекциями [8, 14], так и с инфекционными заболеваниями, имеющими другие механизмы передачи [3, 4, 9-12]. Однозначного мнения об ухудшении течения ЛД при сочетанных инфекционных заболеваниях нет, но все авторы считают, что при этом изменяется клиническая картина, что затрудняет диагностику.

Распространенность легочных заболеваний, вызванных *M. pneumoniae* (МПИ), недооценивается из-за высокой частоты легких и стертых форм. Микоплазменная пневмония, несмотря на благоприятное течение, вследствие чего получила название «ходячая пневмония», в 0,5-2% может принимать fulminantное течение, причем чаще у молодых людей [6]. Помимо пневмонии, для МПИ возможны внелегочные проявления, в том числе поражение печени, диарея, неврологические нарушения, кросс-иммунные реакции, тромбоцитопения и васкулит [5].

Описания случаев сочетания ЛД и респираторного микоплазмоза в доступных нам источниках не обнаружено.

Приводим клиническое наблюдение случая сочетания геморрагической ЛД и микоплазменной пневмонии у жителя Москвы после возвращения из Таиланда, впоследствии у него развилось осложнение – клостридиальный колит.

Пациент Т. 32 лет, славянин, постоянно проживающий в Москве, без вредных привычек, ранее наблюдался у кардиолога по поводу аритмии, принимал бета-блокаторы (в настоящее время прием лекарственных средств отрицает). Вредных факторов, связанных с работой, нет. Посещал Таиланд (остров Пхукет) с 15.11.2019 по 01.12.2019 г. Проживал в отеле. Контакты с инфекционными больными отрицает. Укусы насекомых не отмечал. За послед-

ние 10 лет не вакцинировался. Вакцинации против флавивирусных инфекций (клещевой энцефалит, желтая лихорадка) не получал. В прошедшей поездке химиопрофилактику малярии не проводил. Ранее выезжал в Таиланд, Италию; инфекционных заболеваний, ассоциированных с предыдущими поездками, не было.

Заболел остро 20.11.2019 г. (6-й день пребывания в Таиланде) – отметил повышение температуры, боль в горле, кашель, через 3 дня на фоне лихорадки появились рвота, водянистый стул без патологических примесей, в связи с чем обратился в госпиталь по месту отдыха, тест на NS1-антиген вируса денге был отрицательным. Проводились терапия азитромицином 4 дня, инфузионная терапия с положительной динамикой. С 27.11 по 04.12 чувствовал себя хорошо, за исключением дискомфорта в области неба и сохраняющегося кашля. По возвращении в Москву консультирован в поликлинике по месту жительства, в связи с наличием хрипов в легких был назначен амоксициллин внутрь. С 04.12 почувствовал озноб, слабость, повышение температуры до 40°С, появление мышечных болей, что послужило основанием для госпитализации в ИКБ № 1.

При поступлении в стационар жалобы на слабость, повышение температуры тела до 39,3°С, тошноту, отсутствие аппетита, влажный кашель. В сознании, ШКГ = 15 баллов. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Кожа загорелая, экзантема, геморрагии отсутствуют. Слизистая ротоглотки гиперемирована. Миндалины не увеличены. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца громкие ритмичные, живот мягкий безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез достаточный. В анализе крови: гемоглобин (HGB) 138 г/л, лейкоциты (WBC) 6,9 тыс/мкл (79% нейтрофилов, 10% лимфоцитов), тромбоциты (PLT) 300 тыс/мкл, С-реактивный белок (СРБ) 17 мг/л, АЛТ 42 ед/л, АСТ 46 ед/л. На обзорной рентгенограмме грудной клетки очаговых, инфильтративных изменений не выявлено. Назначена терапия: оральная гидратация, ципрофлоксацин 1 000 мг/сут внутрь, метоклопрамид, амброксол. В период с 6.12 по 10.12 сохранялась лихорадка до 39°С, 7.12 появились боль в животе, тошнота, петехиальные высыпания в областях механического давления (преимущественно на левом предплечье), в

крови – снижение количества WBC до 2,6 тыс./мкл, PLT до 13 тыс./мкл, нарастание активности АЛТ до 117 ед/л, АСТ до 331 ед/л. В связи с продолжающимся кашлем проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), выявлены двусторонний плевральный выпот и сегментарная пневмония (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании выявлена гепатоспленомегалия, свободная жидкость в брюшной полости. В связи с пребыванием в эндемичном регионе, развитием лейкопении, тромбоцитопении, геморрагического синдрома проводилось обследование на вирусы и бактерии, в ходе которого в крови, моче и слюне методом ПЦР обнаружена РНК вируса денге генотипа 2 (DENV-2). Были отрицательными ПЦР-исследования на вирусы зика, чикунгунья, хантавирусы, *Leptospira spp.*, *O. tsutsugamushi*, иммунохимические исследования на ВИЧ, вирусные гепатиты В, С, *Salmonella spp.*, *T. pallidum*. Исследование на малярию методом «толстой капли» – отрицательно. Учитывая эпидемический анамнез, клиническую картину, лабораторные показатели, у пациента была диагностирована геморрагическая ЛД 2-й степени по классификации ВОЗ 1997 г., по классификации ВОЗ 2009 г. – ЛД с угрожающими симптомами. Однако наличие кашля, хрипов в легких, очаговых воспалительных изменений в легких, выявленных при КТ ОГК, предполагало наличие микст-инфекции, было проведено дополнительное бактериологическое исследование мокроты с окраской по Граму и Цилю – Нильсену, иммунохимическое обследование на *Chlamydia pneumoniae* – IgM коэффициент позитивности (КП) = 1,2; IgG – не обнаружены; *Mycoplasma pneumoniae* – IgM КП = 9,8, IgG КП = 4,5, на этом основании диагностирована микоплазменная пневмония в стадии регресса. Однако плевральный выпот, диагностированный при КТ ОГК, мог быть связан с развитием утечки плазмы (plasma leakage) на фоне ЛД. В связи с ухудшением состояния пациент был переведен в отделение интенсивной терапии, где продолжена антибактериальная, регидратационная терапия. Отмечена постепенная положительная динамика: стойкая нормализация температуры с 12.12 (8-е сут после госпитализации), купирование геморрагического синдрома, нарастание количества тромбоцитов (динамика лабораторных показателей приведена в табл. 2). В сыворотке крови, взятой 16.12 (12-й день госпитализации), методом MAC-ELISA с поливалентным антигеном выявлены антитела IgM к вирусам денге (исследование проведено в лаборатории индикации и биологии арбовирусных инфекций НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи).

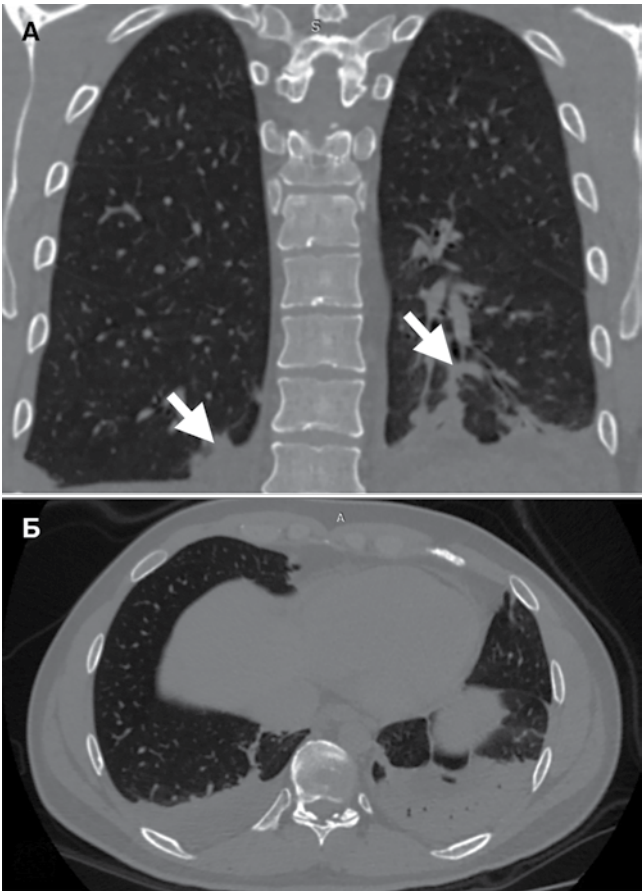


Рис. 1. Пациент Т. КТ ОГК от 11.12.2019 г. в сагиттальной и аксиальной плоскостях. Сегментарная пневмония и двухсторонний плевральный выпот

Fig. 1. Patient T. Chest CT scan as of December 11, 2019, in the sagittal and axial planes. Segmental pneumonia and bilateral pleural effusion

ческого синдрома, нарастание количества тромбоцитов (динамика лабораторных показателей приведена в табл. 2). В сыворотке крови, взятой 16.12 (12-й день госпитализации), методом MAC-ELISA с поливалентным антигеном выявлены антитела IgM к вирусам денге (исследование проведено в лаборатории индикации и биологии арбовирусных инфекций НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи).

Таблица 2. Динамика основных лабораторных показателей крови у пациента Т.

Table 2. Changes in main laboratory blood parameters in Patient T.

Дата	Сутки госпитализации	HGB г/л	WBC ×10 ⁹ /л	PLT ×10 ⁹ /л	АЛТ ед/л	АСТ ед/л	СРБ мг/л
5.12.2019 г.	1	138	6,9	300	42	46	17
9.12.	5	152	2,4	32			
10.12.	6	150	2,9	13	117	331	3
11.12.	7	131	2,7	20			
12.12.	8	108	2,7	45			
16.12.	12	130	3,8	226	611	560	1
23.12.	19	130	6,9	265			
25.12	21				176	54	0,4

Пациент был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии 16.12 (12-й день госпитализации), жалоб на самочувствие не предъявлял. Самочувствие ухудшилось 21.12, появился повторный обильный стул с повышением температуры тела до 38°C. В анализе кала от 23.12 методом иммунохроматографии обнаружен токсин *A. C. difficile*, при бактериологическом исследовании кала роста патогенных бактерий не выявлено. Назначена терапия: метронидазол, бифидобактерии. На фоне лечения диарейный синдром был купирован, температура снизилась до нормы в течение 3 сут. В контрольном анализе крови от 23.12.2019 г.: HGB – 130 г/л, WBC – $6,29 \times 10^9$ /л, PLT – 265×10^9 /л, снижение активности трансаминаз. КТ ОГК от 31.12.2019 г. – патологических изменений нет (рис. 2).

Комментарий

По нашим многолетним наблюдениям, наибольшее количество случаев ЛД в Москве регистрируется в зимние месяцы, что связано с туристическими выездами в эндемичные регионы в период новогодних праздников. В данном примере отчетливо наблюдалось суперинфицирование вирусом денге на фоне микоплазменной инфекции. Учитывая длительный инкубационный период микоплазменной инфекции (1-4 нед.), инфицирование пациента с высокой вероятностью произошло на территории России. Диарея, возникшая в дебюте заболевания, могла быть внелегочным проявлением МПИ. Назначенная терапия азитромицином была недостаточно длительной для элиминации возбудителя. Инфицирование ЛД произошло в период 20.11-1.12, при этом отрицание пациентом укусов комаров не может служить фактором, исключающим инфицирование. Влияние МПИ на развитие геморрагического синдрома неоднозначно: с одной стороны, ЛД развилась на фоне разрешающейся пневмонии, но с другой – неадекватная терапия МПИ могла привести к длительной персистенции и развитию кросс-иммунных реакций, известных при данном заболевании. Однако, по нашему мнению, большее значение в развитии геморрагической ЛД имеет вирусная нагрузка вирусом денге. Кроме того, пациент мог бессимптомно перенести ЛД в предшествовавших поездках в Таиланд, что могло привести к антителозависимому усилению инфекции денге.

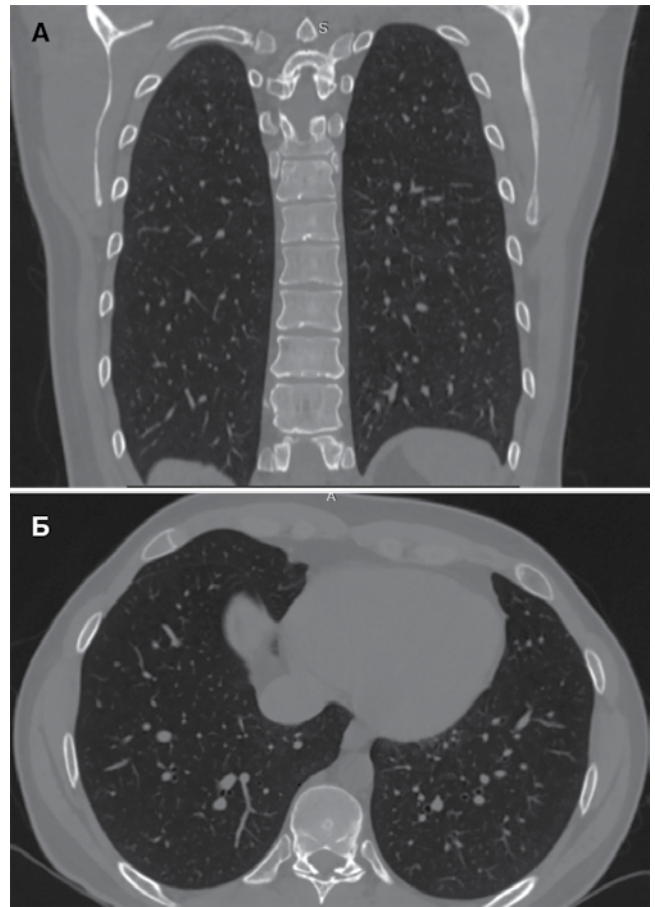


Рис. 2. Пациент Т. КТ ОГК от 31.12.2019 г.

Положительная динамика: рассасывание очаговых изменений, реабсорбция жидкости из плевральных полостей

Fig. 2. Patient T. Chest CT scan as of December 31, 2019. Positive changes: resolution of focal changes, reabsorption of fluid from pleural cavities

Сочетание ЛД с другими заболеваниями влияет на прогноз заболевания, но стоит отметить, что неблагоприятное течение болезни зависит не столько от присоединившейся инфекции или сопутствующего заболевания, сколько от своевременности обращения за медицинской помощью и начала терапии. Это зависит от выявления эпидемиологического анамнеза пациента, который позволяет заподозрить не только основной диагноз пациента, но и возможность сочетания с другими не менее серьезными инфекционными заболеваниями.

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. Всемирная организация здравоохранения. Денге и тяжелая денге. Информационный бюллетень 24.06.2020 г. Онлайн-доступ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> от 26.01.2021 г.

REFERENCES

1. World Health Organisation, Dengue and severe dengue. Information bulletin, 24.06.2020. (In Russ.) Available <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Accessed 26.01.2021.

2. Надеев А. П., Мальцева Ю. Г., Шишкина Е. Ю., Поротникова Е. В., Хохлова Н. И. Лихорадка денге с летальным исходом // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 1. – С. 52-55. <https://doi.org/10.17116/patol20208201152>.
3. Сайфуллин М. А., Ларичев В. Ф., Акиншина Ю. А., Хуторецкая Н. В., Бутенко А. М., Малышев Н. А. Завозные случаи лихорадки денге в Москве в 2009-2011 гг.: особенности клиники и лабораторных показателей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6. – С. 29-35. Онлайн-доступ <https://cyberleninka.ru/article/n/zavoznye-sluchai-lihoradki-denge-v-moskve-v-2009-2011-gg-osobennosti-kliniki-i-laboratornyh-pokazateley/viewer> от 1.02.2021 г.
4. Умбетова К. Т., Волчкова Е. В., Карань Л. С., Чернышов Д. В., Белая О. Ф., Богачева Е. А., Пак С. Г. Тяжелое течение сочетанного заболевания гепатитом А и лихорадкой денге // Сеченовский вестник. – 2016. – № 2. – С. 13-15.
5. Bar Meir E., Amital H., Levy Y., Kneller A., Bar-Dayana Y., Shoenfeld Y. Mycoplasma-pneumoniae-induced thrombotic thrombocytopenic purpura // Acta Haematol. – 2000. – Vol. 103, № 2. – P. 112-115. doi: 10.1159/000041030.
6. Chan E. D., Welsh C. H. Fulminant Mycoplasma pneumoniae pneumonia // West J. Med. – 1995. – Vol. 162, № 2. – P. 133-142. PMID: 7725685; PMCID: PMC1022647.
7. López-Gatell H., Alpuche-Aranda C.M., Santos-Preciado J.I., Hernández-Ávila M. Dengue vaccine: local decisions, global consequences // Bulletin of the World Health Organization. – 2016. – Vol. 94, № 11, November. – P. 785-860. Онлайн-доступ: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/11/15-168765-ab/ru/> from 27.01.2021 г.
8. Mercado-Reyes M., Acosta-Reyes J., Navarro-Lechuga E., Corchuelo S., Rico A., Parra E., Tolosa N., Pardo L., González M., Martín-Rodríguez-Hernández J., Karime-Osorio L., Ospina-Martínez M., Rodríguez-Perea H., Del Río-Pertuz G., Viasus D. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia // Epidemiol. Infect. – 2019. – № 147. – P. e77. doi: 10.1017/S095026881800359X. PMID: 30869010; PMCID: PMC6518562.
9. Nagassar R. P., Bridgelal-Nagassar R. J., McMorris N., Roye-Green K. J. Staphylococcus aureus pneumonia and dengue virus co-infection and review of implications of coinfection // BMJ case reports. – 2012. – bcr0220125804. <https://doi.org/10.1136/bcr.02.2012.5804>.
10. Pancharoen C., Thisyakorn U. Coinfections in dengue patients // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1998. – Vol. 17, № 1. – P. 81-82. <https://doi.org/10.1097/00006454-199801000-00019>.
11. Pontes R. L., de Brito B. B., da Silva F. A. F., Figueredo M. S., Correia T. M. L., Teixeira A. F., Oliveira M. V., de Melo F. F. Coinfection by SARS-CoV-2 and dengue virus in a dual viral circulation setting // Travel. Med. Infect. Dis. – 2020. – № 37. – P. 101862. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101862. Epub 2020 Aug 25. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101862.
12. Schmid M. A., González K. N., Shah S., Peña J., Mack M., Talarico L. B., Polack F. P., Harris E. Influenza and dengue virus co-infection impairs monocyte recruitment to the lung, increases dengue virus titers, and exacerbates pneumonia // Eur. J. Immunol. – 2017. – Vol. 47, № 3. – P. 527-539. doi: 10.1002/eji.201646675.
13. WHO. Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control 177 p. Publication date: April 2009 ISBN: 978-92-4-154787 1.
14. Wiwanitkit V. Concurrent malaria and dengue infection: a brief summary and comment // Asian. Pac. J. Trop. Biomed. – 2011. – Vol. 1, № 4. – P. 326-327. doi:10.1016/S2221-1691(11)60053-1.
2. Nadeev A.P., Maltseva Yu.G., Shishkina E.Yu., Porotnikova E.V., Khokhlova N.I. Fatal dengue fever. *Arkhiv Patologii*, 2020, vol. 82, no. 1, pp. 52-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20208201152>.
3. Sayfullin M.A., Larichev V.F., Akinshina Yu.A., Khutoretskaya N.V., Butenko A.M., Malyshev N.A. Imported cases of dengue fever in Moscow in 2009-2011: features of clinical features and laboratory indices. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2012, no. 6, pp. 29-35. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavoznye-sluchai-lihoradki-denge-v-moskve-v-2009-2011-gg-osobennosti-kliniki-i-laboratornyh-pokazateley/viewer> Accessed 01.02.2021.
4. Umbetova K.T., Volchkova E.V., Karan L.S., Chernyshov D.V., Belaya O.F., Bogacheva E.A., Pak S.G. Co-infection of acute hepatitis A and dengue fever: a case report. *Sechenovskiy Vestnik*, 2016, no. 2, pp. 13-15. (In Russ.)
5. Bar Meir E., Amital H., Levy Y., Kneller A., Bar-Dayana Y., Shoenfeld Y. Mycoplasma-pneumoniae-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.*, 2000, vol. 103, no. 2, pp. 112-115. doi: 10.1159/000041030.
6. Chan E.D., Welsh C.H. Fulminant Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *West J. Med.*, 1995, vol. 162, no. 2, pp. 133-142. PMID: 7725685; PMCID: PMC1022647.
7. López-Gatell H., Alpuche-Aranda C.M., Santos-Preciado J.I., Hernández-Ávila M. Dengue vaccine: local decisions, global consequences. *Bulletin of the World Health Organization*, 2016, vol. 94, no. 11, November, pp. 785-860. Available: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/11/15-168765-ab/ru/> Accessed 27.01.2021
8. Mercado-Reyes M., Acosta-Reyes J., Navarro-Lechuga E., Corchuelo S., Rico A., Parra E., Tolosa N., Pardo L., González M., Martín-Rodríguez-Hernández J., Karime-Osorio L., Ospina-Martínez M., Rodríguez-Perea H., Del Río-Pertuz G., Viasus D. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. *Epidemiol. Infect.*, 2019, no. 147, pp. e77. doi: 10.1017/S095026881800359X. PMID: 30869010; PMCID: PMC6518562.
9. Nagassar R.P., Bridgelal-Nagassar R.J., McMorris N., Roye-Green K.J. Staphylococcus aureus pneumonia and dengue virus co-infection and review of implications of coinfection. *BMJ Case Reports.*, 2012, bcr0220125804. <https://doi.org/10.1136/bcr.02.2012.5804>.
10. Pancharoen C., Thisyakorn U. Coinfections in dengue patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, vol. 17, no. 1, pp. 81-82. <https://doi.org/10.1097/00006454-199801000-00019>.
11. Pontes R.L., de Brito B. B., da Silva F.A.F., Figueredo M.S., Correia T.M.L., Teixeira A.F., Oliveira M.V., de Melo F.F. Coinfection by SARS-CoV-2 and dengue virus in a dual viral circulation setting. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2020, no. 37, pp. 101862. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101862. Epub 2020 Aug 25. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101862.
12. Schmid M.A., González K.N., Shah S., Peña J., Mack M., Talarico L.B., Polack F.P., Harris E. Influenza and dengue virus co-infection impairs monocyte recruitment to the lung, increases dengue virus titers, and exacerbates pneumonia. *Eur. J. Immunol.*, 2017, vol. 47, no. 3, pp. 527-539. doi: 10.1002/eji.201646675.
13. WHO. Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control 177 p. Publication date: April 2009 ISBN: 978-92-4-154787 1.
14. Wiwanitkit V. Concurrent malaria and dengue infection: a brief summary and comment. *Asian. Pac. J. Trop. Biomed.*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 326-327. doi:10.1016/S2221-1691(11)60053-1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Розанова Надежда Александровна

студентка 6-го курса педиатрического факультета.

E-mail: n_rozanova98@mail.ru

ORCID 0000-0002-8391-9607

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
инфекционных болезней у детей педиатрического

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

Nadezhda A. Rozanova

Student of the VIth Year of Pediatric Department.

Email: n_rozanova98@mail.ru

ORCID 0000-0002-8391-9607

Mukhammad A. Sayfullin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Children
Infectious Diseases Department,

факультета.

E-mail: dr_saifullin@mail.ru

ORCID 0000-0003-1058-3193

Зверева Надежда Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
инфекционных болезней у детей педиатрического
факультета.

E-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru

ORCID 0000-0003-2699-0439

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ,

123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18.

Тел.: +7 (499) 190-30-53.

Ларичев Виктор Филиппович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

E-mail: vlaritchev@mail.ru

ORCID 0000-0001-8262-5650

Бутенко Александр Михайлович

доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник.

E-mail: arboelisa@mail.ru

ORCID 0000-0001-6152-5685

Григорьева Яна Евгеньевна

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»,
научный сотрудник научной группы разработки новых
методов диагностики природно-очаговых заболеваний.
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

E-mail: grigoryeva@cmd.su

ORCID 0000-0001-9016-9923

Pediatric Faculty.

Email: dr_saifullin@mail.ru

ORCID 0000-0003-1058-3193

Nadezhda N. Zvereva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Children Infectious Diseases Department,
Pediatric Faculty.

Email: zvereva_nadezhda@mail.ru

ORCID 0000-0003-2699-0439

The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology,

18, Gamaleya St., Moscow, 123098.

Phone: +7 (499) 190-30-53.

Viktor F. Larichev

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.

Email: vlaritchev@mail.ru

ORCID 0000-0001-8262-5650

Aleksandr M. Butenko

Doctor of Biological Sciences,
Professor, Head Researcher.

Email: arboelisa@mail.ru

ORCID 0000-0001-6152-5685

Yana E. Grigorieva

Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service
on Customers' Rights Protection and Human Well-being
Surveillance,

Researcher of Research Group for Development of New
Methods of Diagnostics of Zoonotic Diseases.

3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123.

Email: grigoryeva@cmd.su

ORCID 0000-0001-9016-9923

Поступила 14.02.2021

Submitted as of 14.02.2021



Диагностика активности туберкулезной инфекции методами транскрипционного анализа

Э. И. РУБАКОВА, Т. К. КОНДРАТЬЕВА, А. С. АПТ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся данные из 54 источников литературы. Транскрипционный анализ клеток периферической крови человека позволяет выявить молекулярные механизмы регуляции течения туберкулеза. Особое значение исследователи придают интерферон-индуцируемым генам. При активном туберкулезе, наряду с повышенной экспрессией интерферон-индуцируемых генов, наблюдаются активация генов воспаления в миелоидных клетках и снижение активации генов, определяющих функционирование В- и Т-лимфоцитов. Профиль экспрессии генов соотносится с рентгенологической картиной заболевания у конкретного пациента. Выявлено снижение экспрессии интерферон-индуцируемых генов на фоне успешного лечения туберкулеза. Профиль экспрессии генов, характерный для пациентов с активным туберкулезом, не совпадает с таковым у большинства людей с латентной туберкулезной инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, экспрессия генов, биологические маркеры

Для цитирования: Рубакова Э. И., Кондратьева Т. К., Апт А. С. Диагностика активности туберкулезной инфекции методами транскрипционного анализа // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 57-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-57-64>

Diagnosis of Tuberculosis Infection Activity by Methods of Transcriptional Analysis

E. I. RUBAKOVA, T. K. KONDRATIEVA, A. S. APT

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a review of 54 publications. Transcriptional analysis of human peripheral blood cells reveals molecular mechanisms regulating the course of tuberculosis. Researchers put special emphasis on interferon-induced genes. In active tuberculosis along with increased expression of interferon-induced genes, there is the activation of inflammation genes in myeloid cells and decreased activation of genes that determine the function of B- and T-lymphocytes. The gene expression profile correlates with the radiological signs of the disease in a particular patient. Decreased expression of interferon-induced genes against the background of successful tuberculosis treatment was detected. The gene expression profile characteristic of patients with active tuberculosis does not match that of most people with latent tuberculosis infection.

Key words: tuberculosis, gene expression, biological markers

For citations: Rubakova E.I., Kondratieva T.K., Apt A.S. Diagnosis of tuberculosis infection activity by methods of transcriptional analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 12, P. 57-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-57-64>

Для корреспонденции:

Апт Александр Соломонович
E-mail: alexapt0151@gmail.com

Correspondence:

Aleksandr S. Apt
Email: alexapt0151@gmail.com

Понимание того, какие универсальные биологические маркеры помогают выявлять туберкулез (ТБ), предсказывать риск его прогрессирования и оценивать успешность лечения может быть важным шагом к достижению ликвидации ТБ. Поиск таких предикторов активно продолжается.

Традиционные клинические и экспериментальные подходы за последние десятилетия существенно улучшили наше понимание генетических и иммунологических факторов восприимчивости ТБ человеком и механизмов патогенеза инфекции. В частности, были проведены параллельные исследования на мышах с «выключенными» генами, кодирующими важные воспалительные цитокины и их рецепторы, и на больных с природными мутациями в гомологичных генах. Эти работы позволили установить важнейшую роль макрофагов и CD4⁺ Т-клеток в противотуберкулезном иммунитете, а также идентифицировать некоторые молекулы (IL-12, IFN- γ , TNF α , GM-CSF, IL-1), участвующие в протекции [7, 11, 33, 41, 42, 53]. Несмотря на свою теоретическую и практическую значимость, эти дан-

ные все еще не полностью раскрывают механизмы патогенеза ТБ и оставляют значительные пробелы в возможностях диагностики и прогноза его течения.

В последние 10-15 лет все большее значение приобретали методы, в основе которых лежит анализ профиля транскрипции генома хозяина, или транскриптома, т. е. уровня экспрессии генов на уровне мРНК. Разработка методов глубокого секвенирования нуклеиновых кислот в масштабах всего генома привела к серьезным сдвигам в понимании молекулярных механизмов контроля туберкулезной инфекции [50]. Это новые возможности решения сразу нескольких серьезных проблем фтизиатрии. В частности, получение новых фундаментальных знаний о молекулярных механизмах патогенеза, выявление групп риска на основе профиля экспрессии конкретных генов, описание профиля экспрессии генов при вакцинации, прогноз развития заболевания и эффективности лечения, выявление латентного носительства микобактерий и реактивации инфекции. Анализ глобальной картины экспрессии генов позволяет оценить иммунный ответ пациен-

та, стадию, форму заболевания и эффективность лечения, а также гетерогенность экспрессии генов при разных симптомах и формах заболевания. С помощью анализа профиля экспрессии генов можно провести дифференциальную диагностику ТБ с другими заболеваниями, имеющими сходное течение [6, 30, 52].

Взаимодействие между антиген-специфическими Т-клетками и макрофагами-эффекторами обеспечивают воспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ , а также простагландин E₂ (PGE₂) [42]. IL-1 контролирует выработку липидных медиаторов – эйкозаноидов, в том числе PGE₂. TNF- α способствует образованию гранулем, выработке активных форм кислорода и азота и ограничивает при ТБ репликацию микобактерий на уровне клетки [8, 42, 50]. Избыток TNF- α тормозит выработку кателицидина за счет ингибирования транскрипции гена витамина D₃. Системная выработка TNF- α организмом при ТБ усиливает патологию [25]. IFN- γ – важный компонент защиты от микобактерий, вырабатываемый Т-лимфоцитами, активирующий бактерицидные функции макрофагов [27], но данный цитокин не может считаться надежным коррелятом протекции при ТБ [34] прежде всего из-за отсутствия корреляции между количеством продуцирующих его CD4⁺-лимфоцитов в легких и активностью размножения микобактерий в макрофагах [47].

Другой важной популяцией клеток иммунной системы, от которой во многом зависит течение ТБ, следует признать нейтрофилы. Несмотря на то что роль нейтрофилов при ТБ обсуждается в течение последних 20-25 лет [26], она все еще остается не до конца понятной, хотя полученные данные явно свидетельствуют в пользу их патогенной, а не защитной роли [13-15]. Нейтрофилы периферической крови являются преобладающим типом клеток, инфицированных быстро реплицирующимися *Mycobacterium tuberculosis*, у пациентов с активным ТБ [2, 18, 36]. Именно в нейтрофилах (в меньшей степени в моноцитах, но не в CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитах) пациентов с активным ТБ выявили гиперэкспрессию IFN I-индуцированных транскриптов [2]. Уровень транскрипции выявленных генов коррелировал со степенью развития патологии легких, определяемой с помощью рентгенографии.

Интерфероны типа I при ТБ

IFN типа I обладают противовирусной активностью, а также регулируют функцию генов, которые могут стимулировать и ингибировать иммунные реакции. Это семейство интерферонов представляет собой молекулы, которые кодируют многочисленные частично гомологичные подтипы генов IFN- α , один ген для IFN- β и нескольких других подобных продуктов.

IFN I типа ингибируют выработку IL-1 α , IL-1 β , PGE₂, TNF- α , IL-12, IFN- γ и iNOS миелоидными клетками легких, т. е. подавляют важные компо-

ненты защиты от микобактерий [10]. Исследования на экспериментальных моделях ТБ показали, что PGE₂ и IL-1 ингибируют экспрессию генов IFN типа I и, соответственно, каскад вызываемых ими эффектов [34]. Поскольку цитокины играют важную роль в иммунном гомеостазе и служат ключевыми медиаторами воспаления, а число их велико и функции разнообразны, то они находятся в центре внимания при профилировании экспрессии генов.

Все IFN I типа имеют общий рецептор – гетеродимер, широко представленный на клетках, состоящий из субъединиц IFNAR1 и IFNAR2, от которых идет сигнал через STAT1 и STAT2, что приводит к активации семейства IFN-стимулируемых генов (ISG).

ISG либо стимулируют, либо подавляют иммунные функции и при этом могут оказывать как положительное, так и негативное воздействие на системы защиты хозяина. Защитные эффекты IFN типа I наиболее явно проявляются и лучше всего изучены для вирусных инфекций, при которых эти цитокины стимулируют выработку противовирусных белков и эффекторных реакции Т-клеток CD8⁺.

T. J. Scriba et al. показали, что активация генов IFN I типа предшествовала началу активного заболевания и клиническим проявлениям ТБ. Активация сигналов в каскадах IFN I и II типов, а также генов системы комплемента существенно увеличивалась еще за 18 мес. до постановки диагноза, тогда как изменения генов провоспалительных белков выявлялись ближе к манифестации заболевания [48]. В другом исследовании [51] было отмечено, что у пациентов с ТБ экспрессия генов, зависящих от IFN I типа, была выражена значительно сильнее, чем генов *IFNG* и *TBX21* (ген, контролирующий экспрессию *IFNG*).

Механизмы активации транскрипции генов IFN типа I при инфекции, вызванной *M. tuberculosis*

Распознавание микобактерий и их продуктов фагоцитами происходит при участии многочисленных и разнообразных рецепторов. Этот вопрос подробно изучен и неоднократно описан в обзорных статьях [19, 21, 37].

Как показано на рис., в цитоплазме двуцепочечная ДНК *M. tuberculosis* реагирует с молекулами внутриклеточных рецепторов NOD2 или STING, что приводит к активации фермента TBK1. Активация TBK1 вызывает фосфорилирование и димеризацию регуляторных факторов IRF3 и IRF5, что вызывает активацию ISG. Еще один путь активации ISG – активация цитозольного сенсора ДНК cGAS, который способствует синтезу циклической синтазы GAMP (GMP-AMP synthase) после контакта в цитоплазме с митохондриальной ДНК в зараженных клетках. Это приводит к усилению транскрипции генов IFN типа I [12, 29]. Соответственно, было установлено, что при активном ТБ увеличивается экспрессия генов, зависящих от IFN типа I, в частности IRF-1, STAT-1, STAT-2, семейств IFIT и

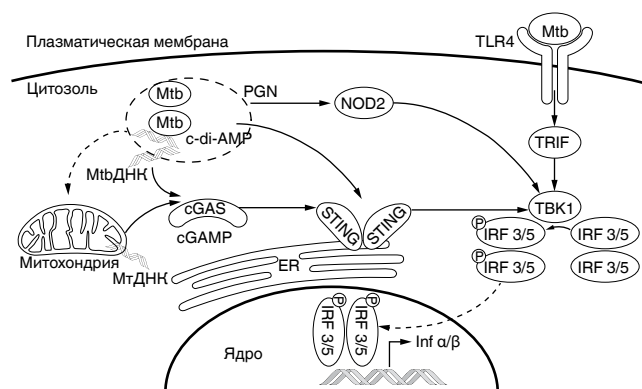


Рис. Альтернативные пути индукции IFN типа I при инфекции *M. tuberculosis*

Распознавание продуктов микобактерий поверхностными и внутриклеточными рецепторами, включая TLR4, NOD2 и STING, активирует киназу TBK1, вызывающую фосфорилирование (P) и димеризацию IRF3 или IRF5, которые перемещаются в ядро и активируют транскрипцию генов IFN I типа. Высвобождение хромосомной и митохондриальной ДНК микобактерий активирует cGAS и синтез cGAMP. cGAMP и/или c-di-AMP из микобактерий активируют STING, а следом включается путь TBK1-IRF3. Фрагменты пептидогликанов (PGN) могут быть обнаружены NOD2 в цитозоле, что активирует сигнальный путь TBK1-IRF5. Распознавание внеклеточных *M. tuberculosis* (и/или его продуктов) TLR4 (в виде комплекса с TLR8) запускает TRIF-TBK1-IRF3-зависимую индукцию синтеза IFN типа I.

Сокращения: Mtb – микобактерии туберкулеза, МтДНК – митохондриальная ДНК, PGN – пептидогликан, ER – эндоплазматический ретикулум, STING – стимулятор генов IFN, TBK1 – серин-треонин протеинкиназа

Fig. Alternative pathways of IFN type I induction in *M. tuberculosis* infection

Identification of mycobacterial products by surface and intracellular receptors including TLR4, NOD2, and STING, activates the TBK1 kinase that causes phosphorylation (P) and dimerization of IRF3 or IRF5 which move into the nucleus and activate type I IFN gene transcription. Release of chromosomal and mitochondrial DNA from mycobacteria activates cGAS and cGAMP synthesis. cGAMP and/or c-di-AMP from mycobacteria activate STING, and the TBK1-IRF3 pathway is subsequently activated. Peptidoglycan fragments (PGN) can be detected by NOD2 in the cytosol which activates the TBK1-IRF5 signaling pathway. Identification of extracellular *M. tuberculosis* (and/or its products) TLR4 (as a complex with TLR8) triggers TRIF-TBK1-IRF3-dependent induction of IFN type I synthesis.

Abbreviations. Mtb – *Mycobacterium tuberculosis*, MtDNA – mitochondrial DNA, PGN – peptidoglycan, ER – endoplasmic reticulum, STING – IFN gene stimulator, TBK1 – serine-threonine protein kinase

GBP, MX1 и OAS1 [35]. Небольшое количество IFN типа I, вырабатываемого тканевыми макрофагами, принесенными с кровью моноцитами, миелоидными дендритными и другими клетками в ответ на распознавание микобактерий, может стимулиро-

вать образование воспалительных цитокинов IL-1, IL-12 и TNF- α , которые важны для протекции от микобактерий. При этом высокие концентрации IFN типа I стимулируют синтез IL-10, ингибирующего синтез воспалительных цитокинов и угнетающего выработку IFN- γ и активацию макрофагов [27, 34]. Таким образом, в зависимости от количества микобактерий в органе (силы стимула) IFN типа I может оказывать как защитное действие, так и способствовать прогрессии ТБ [39, 44]. Однако в целом активация каскадов реакций, зависящих от IFN типа I, по-видимому, играет негативную роль при туберкулезной инфекции, о чем свидетельствуют многочисленные наблюдения. В частности, у пациентов, которым назначали терапию IFN- α при хроническом вирусном гепатите, наблюдали реактивацию ТБ [10]. У пациентов с активным ТБ на фоне увеличения экспрессии генов для IFN типа I была снижена транскрипция генов IFN II типа и транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию IFN- γ [51]. Анализ экспрессии генов в клетках периферической крови пациентов с ТБ выявил снижение экспрессии генов, зависящих от IFN I типа, уже через 2 нед. после успешного лечения [2, 5, 6, 9, 10]. Гипервирулентные штаммы *M. tuberculosis* индуцируют высокий уровень синтеза IFN типа I, что ведет к подавлению выработки провоспалительных цитокинов и ослаблению антибактериального ответа Th1-клеток [31, 32, 43]. Нокаут-мутация по гену рецептора IFN типа I у мышей, чувствительных к туберкулезной инфекции, повышала их выживаемость при заражении по сравнению с мышами дикого типа. При этом сигнал через этот рецептор не влиял на ответ Т-клеток, но усиливал миграцию моноцитов и нейтрофилов в легкие при участии CXCL5/CXCL1 с последующим фагоцитозом микобактерий [14].

Профилирование экспрессии генов в масштабах генома

Вышеизложенные данные практически однозначно указывают на важность количественного определения уровня экспрессии интерферонов I типа как на уровне мРНК, так и белка для оценки тяжести течения ТБ и эффективности лечения. Однако определения продукции этой узкой группы цитокинов, безусловно, недостаточно для надежной оценки различных рисков, связанных с таким комплексным и многообразным заболеванием. Учитывая сложную генетическую регуляцию восприимчивости к ТБ, многообразие вариантов течения инфекции и многочисленность факторов, участвующих в контроле заболевания [1, 22, 24], актуальным направлением науки стал поиск таких сочетаний в изменении экспрессии сразу многих генов, которые помогают понять характер течения процесса и выделить группы особого риска.

Получение профилей экспрессии генов (gene signatures), характерных для разных групп пациентов, – это быстро развивающееся направление.

При этом для получения новых знаний о как можно большем количестве участников биохимических каскадов, участвующих в патогенезе заболевания, полезно оценивать различия в экспрессии множества генов, а для практических оценок в клинике очень важно сократить количество исследуемых генов до разумного минимума. Ниже приводим примеры исследования с разными поставленными задачами и сводную таблицу (табл.), суммирующую большую часть имеющихся профилей экспрессии генов.

М. Р. R. Berry et al. (2010) наиболее значимыми для диагностики активного ТБ назвали гены *OAS1*, *STAT1*, *STAT2*, *GBP5*, *SOCS1* и др. [2].

В одном исследовании был поставлен вопрос, чем отличаются профили экспрессии генов между группами туберкулин-положительных индивидов, у которых в течение двух лет наблюдения возникло заболевание ТБ или нет. У 46 взрослых пациентов, у которых развился активный ТБ («прогрессоры»), по сравнению со 107 лицами, оставшимися здоровыми («непрогрессоры»), было выявлено достоверное повышение уровня экспрессии 16 генов: *ANKRD22*, *APOL1*, *BATF3*, *FCGR1A*, *FCGR1B*, *ETV7*, *GBP1*, *GBP2*, *GBP4*, *GBP5*, *SCARF1*, *SEPT4*, *SERPING1*,

STAT1, *TAP1* и *TRAFD1*. Суммарная оценка повышения экспрессии этих генов предсказывает риск перехода от латентного носительства к появлению клинической картины ТБ с вероятностью 66% [54].

Singhanian A et al. [51] повторили исследования М. Р. R. Berry [2] на новом техническом уровне. Для оценки уровней транскрипции авторы применили глубокое секвенирование РНК, а не используемый ранее метод гибридизации на микрочипах. В 393 индивидуальных образцах отличие профиля экспрессии при активной и латентной инфекции было подтверждено в 373 случаях, причем было выявлено 20 наиболее значимых генов, экспрессию которых можно использовать в прогностических целях.

Примером исследований, направленных на минимизацию количества генов-предикторов, может служить работа Sen Wang et al. [49], которые показали, что достаточно надежным маркером активного ТБ является повышение экспрессии всего трех генов: *TNFRSF10C*, *A2ML1* и *EBF3*. В частности, экспрессия гена рецептора *TNFRSF10C* выше у пациентов с активным ТБ, чем у туберкулин-положительных бессимптомных носителей и нормального контроля. В другой работе [46] был установлен еще один

Таблица. Профили транскрипции генов в клетках периферической крови, предложенные для диагностики активного туберкулеза

Table. Gene transcription profiles in peripheral blood cells offered to be used for diagnosis of active tuberculosis

Гены	Berry et al., 2008	Maertzdorf et al., 2011	Ottenhoff et al., 2012	Kaforou et al., 2013	Zak et al., 2016	Sweeney et al., 2016	Scriba et al., 2017	Singhanian et al., 2018	Michalska et al., 2018	Penn-Nicholson et al., 2020
IFN type I signaling cascade	IFN type I signaling cascade		IFN type I signaling cascade						IFN type I signaling cascade	
GBPs	GBP2 GBP5	GBP1 GBP5	GBP4	GBP6	GPB1 GBP5	GBP5	GBPs	GBP5	GBPs	GBP2
FCGR1B		FCGR1B		FCGR1B	FCGR1B			FCGR1B		FCGR1B
STAT1	STAT1			STAT1	STAT1		STAT1		STAT1	
DUSP3				DUSP3		DUSP3		DUSP3		
FCGR1A		FCGR1A		FCGR1A	FCGR1A			FCGR1A		
SEPT4				SEPT4	SEPT4			SEPT4		
OASs	OAS1 OAS3			OASs	OAS1		OAS1		OAS1	
IRFs	IRF7				IRF1		IRF1		IRF1	
IFITs	IFIT2 IFIT3 IFITM1 IFITM3				IFITs		IFITs		IFITs	
SOCSs	SOCS1	SOCS3								
STAT2	STAT2								STAT2	
MX1					MX1		MX1		MX1	
cGAS								cGAS		
SERPING		SERPING1		SERPING1	SERPING1					SERPING
Гранзим А		Гранзим А								
IL15RA			IL15RA							
KLF2								KLF2		
RAB33A		RAB33A								

транскрипционный профиль из 6 генов, уровень экспрессии которых предсказывает риск развития активного ТБ за 12 мес. до появления клинических признаков. Набор признаков, который авторы назвали RISK6, включает повышение экспрессии генов *SERPING1*, *GBP2* и *FCGR1B* и снижение экспрессии генов *TRMT2A*, *SDR39U1* и *TUBGCP3* у «прогрессоров» по сравнению с контролем.

Важным дополнением этих работ послужили данные, полученные при метаанализе публикаций. Сравнение восьми независимых исследований в рамках программы Tuberculosis Microarray Datasets [2, 10, 23, 28-30, 38, 45] показало, что наиболее значимые факторы риска – это увеличение экспрессии генов, вовлеченных в миелоидный тип воспаления и передачу сигнала от молекулы TREM1.

В частности, у пациентов с плохим прогнозом течения ТБ в сыворотке крови выявляли высокий уровень молекул sTREM-1, прокальцитонина и С-реактивного белка. TREM1-рецептор относится к суперсемейству иммуноглобулинов и выявляется при инфекционных заболеваниях на моноцитах, макрофагах и нейтрофилах. Повышение уровня прокальцитонина и sTREM-1 указывает на риск развития диссеминированного ТБ [20].

Транскриптомика клеток крови пациентов с латентной туберкулезной инфекцией при наличии ВИЧ-инфекции и изменений в легочной ткани выявила чрезмерную активацию классического пути комплемента, увеличенную экспрессию Fcγ-рецептора 1, а также повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов у лиц с признаками субклинического ТБ. Повышенная экспрессия классических компонентов комплемента при ТБ может быть ответом на повышенную продукцию иммунных комплексов в месте развития патологии, что позволяет C1q ингибировать преципитацию иммунных комплексов и минимизировать повреждение легких. Высокая экспрессия гена компонента системы комплемента C1q коррелировала с более тяжелым течением ТБ [16, 17, 40].

T. J. Scriba et al. (2021) предложили использовать сигнатуру из 11 генов (RISK11) для диагностики активного ТБ с использованием методов секвенирования РНК, микрочипов или RT-PCR. В работе подтверждается значимость 11 генов из предложенных ранее: *BATF3*, *FCGR1B*, *ETV7*, *GBP1*, *GBP2*, *GBP5*, *SCARF1*, *SERPING1*, *STAT1*, *TAP1* и *TRAFF1* [54], но предлагается исключить из рассмотрения гены *SEPT4*, *ANKRD22*, *APOL1*, *FCGR1A* и *GBP4*, упомянутые ранее [48].

Транскрипционные отличия латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и активного ТБ

ЛТИ широко распространена, формируя эпидемический «резервуар», поскольку, по статистике, у 5-15% людей с ЛТИ возможно развитие ТБ. Положительные результаты кожных проб (туберкулиновой пробы, пробы с диаскин-тестом и IGRA-тестов) свидетельствуют об активации ответа Т-клеток на

антигены микобактерий, но не позволяют отличить ЛТИ от активного ТБ. К тому же эти тесты могут быть ложнонегативными при иммунодефиците. Переход ЛТИ в активный ТБ в течение некоторого времени может быть клинически незаметен, но в этот период вероятно заражение других людей. Раннее выявление такого перехода необходимо для своевременного начала лечения, а прогноз высокой вероятности такого перехода позволит адресно назначать превентивную терапию.

Повышение экспрессии зависимых от IFN генов в образцах периферической крови редко отмечается при ЛТИ и у не инфицированных микобактериями туберкулеза индивидов [3, 4], хотя у 10-20% пациентов с ЛТИ выявляется усиление транскрипции генов для IFN типа I и у этих пациентов возможно развитие активного заболевания [2]. Хотя количество Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ при ТБ в целом снижено, были отмечены значительные различия в профилях экспрессии генов, специфичных для Т-клеток, между пациентами с активным ТБ и ЛТИ [23]. Можно выделить несколько генов, профиль экспрессии которых в Т-клетках CD4⁺ и CD8⁺ выше при активном ТБ, чем при ЛТИ. В эту группу входят гены, регулирующие сигналы от IFN типа I, ген для α-цепи рецептора IL-2, *JAK3*, *SOCS3* и *TBK1*, ответственный за выработку IFN типа I. Киназа TBK1 фосфорилирует интерферон-регулирующие факторы IRF3 и IRF5, которые усиливают выработку IFN типа I в зараженных клетках. Кроме того, была выявлена повышенная транскрипция генов, участвующих в передаче сигналов через рецептор FcγR [2, 10, 28]. В частности, получены данные о том, что повышенная экспрессия гена *FCGR1B* в сочетании с геном для лактоферрина *LTF*, *FCGR1A*, *GBP5* и *RAB33A* позволяет с высокой точностью отличить активный ТБ от ЛТИ [29].

Еще один характерный диагностический профиль экспрессии был описан совсем недавно Sen Wang et al. [49], они показали, что в качестве критерия отличия активного ТБ от ЛТИ можно использовать гены *TNFRSF10C*, *EBF3*, *A2ML1*, *IFNG* и *PGM5*. Их данные свидетельствуют, что экспрессия гена *TNFRSF10C* после стимуляции клеток периферической крови PPD в группе пациентов с активным ТБ была значительно ниже, а генов *IFNG*, *PGM5*, *EBF3* и *A2ML1* – выше по сравнению с группой ЛТИ и контролем.

Выводы

1. Анализ транскрипционного профиля активации генов важен для диагностики и прогноза развития ТБ, а также для мониторинга эффективности терапевтического воздействия.
2. В профиле экспрессии генов в клетках цельной крови при активном ТБ наблюдается избирательное повышение экспрессии генов, индуцируемых и регулируемых интерфероном типа I.

3. Наиболее клинически значимыми биологическими маркерами активного ТБ, наряду с генами IFN I типа, можно считать гены *GBP5*, *DUSP3*, *FCGR1B*, *OAS1*, *SERPING1*, *STAT1*.

4. Транскрипционный анализ позволяет выявлять индивидуумов с ЛТИ, в отношении которых целесообразно рассматривать вопрос о назначении превентивной противотуберкулезной терапии.

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. Apt A. S., Logunova N. N., Kondratieva T. K. Host genetics in susceptibility to and severity of mycobacterial diseases // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2017. – Vol. 106. – P. 1-8.
2. Berry M. P. R., Graham C. M., McNab F. W. et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis // *Nature*. – 2010. – Vol. 466. – P. 973-977.
3. Blankley S., Graham C. M., Turner J. et al. A 380-gene meta-signature of active tuberculosis compared with healthy controls // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1873-1876.
4. Blankley S., Graham C. M., Turner J. et al. The transcriptional signature of active tuberculosis reflects symptom status in extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 162220.
5. Bloom C. I., Graham C. M., Berry M. P. et al. Detectable changes in the blood transcriptome are present after two weeks of antituberculosis therapy // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e46191.
6. Bloom C. I., Graham C. M., Berry M. P. et al. Transcriptional blood signatures distinguish pulmonary tuberculosis, pulmonary sarcoidosis, pneumonias and lung cancers // *PLoS One*. – 2013. – P. 8, № 8. – P. e70630.
7. Casanova J. L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 581-620.
8. Chakravanty S. D., Zhu G., Tsai M. C. et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs // *Infection. Immunol.* – 2008. – Vol. 76. – P. 916-926.
9. Cliff J. M., Lee J. S., Constantinou N., Cho J. E. et al. Distinct phases of blood gene expression pattern through tuberculosis treatment reflect modulation of the humoral immune response // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207, № 1. – P. 18-29.
10. Cliff J. M., Kaufmann S. H., McShane H. et al. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – P. 88-102.
11. Cooper A. M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 393-422.
12. Donovan M. L., Schultz T. E., Duke T. J., Blumenthal A. Type I interferons in the pathogenesis of tuberculosis: molecular drivers and immunological consequences // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 27. – P. 1-16.
13. Dorhoi A., Iannaccone M., Maertzdorf J. et al. Reverse translation in tuberculosis: neutrophils provide clues for understanding development of active disease // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1-8.
14. Dorhoi A., Yermeev V., Nouailles G. et al. Type I IFN signaling triggers immunopathology in tuberculosis-susceptible mice by modulating lung phagocyte dynamics // *Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 44, № 8. – P. 2380-2393.
15. Eruslanov E. B., Lyadova I. V., Kondratieva T. K. et al. Neutrophil responses to Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73, № 3. – P. 1744-1753.
16. Esmail H., Lai R. P., Lesosky M. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography // *Nat. Med.* – 2016. – Vol. 22. – P. 1090-1093.
17. Esmail H., Lai R. P., Lesosky M. et al. Complement pathway gene activation and rising circulating immune complexes characterize early disease in HIV-associated tuberculosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2018. – Vol. 115. – P. E964-E973.
18. Eum S. Y., Kong J. H., Hong M. S. et al. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, № 1. – P. 122-128.

REFERENCES

1. Apt A.S., Logunova N.N., Kondratieva T.K. Host genetics in susceptibility to and severity of mycobacterial diseases. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2017, vol. 106, pp. 1-8.
2. Berry M.P.R., Graham C.M., McNab F.W. et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*, 2010, vol. 466, pp. 973-977.
3. Blankley S., Graham C.M., Turner J. et al. A 380-gene meta-signature of active tuberculosis compared with healthy controls. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 7, pp. 1873-1876.
4. Blankley S., Graham C.M., Turner J. et al. The transcriptional signature of active tuberculosis reflects symptom status in extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 10, pp. 162220.
5. Bloom C.I., Graham C.M., Berry M.P. et al. Detectable changes in the blood transcriptome are present after two weeks of antituberculosis therapy. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 10, pp. e46191.
6. Bloom C.I., Graham C.M., Berry M.P. et al. Transcriptional blood signatures distinguish pulmonary tuberculosis, pulmonary sarcoidosis, pneumonias and lung cancers. *PLoS One*, 2013, pp. 8, no. 8, pp. e70630.
7. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 20, pp. 581-620.
8. Chakravanty S.D., Zhu G., Tsai M.C. et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Infection. Immunol.*, 2008, vol. 76, pp. 916-926.
9. Cliff J.M., Lee J.S., Constantinou N., Cho J.E. et al. Distinct phases of blood gene expression pattern through tuberculosis treatment reflect modulation of the humoral immune response. *J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 207, no. 1, pp. 18-29.
10. Cliff J.M., Kaufmann S.H., McShane H. et al. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, pp. 88-102.
11. Cooper A.M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 27, pp. 393-422.
12. Donovan M.L., Schultz T.E., Duke T.J., Blumenthal A. Type I interferons in the pathogenesis of tuberculosis: molecular drivers and immunological consequences. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 27, pp. 1-16.
13. Dorhoi A., Iannaccone M., Maertzdorf J. et al. Reverse translation in tuberculosis: neutrophils provide clues for understanding development of active disease. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5, pp. 1-8.
14. Dorhoi A., Yermeev V., Nouailles G. et al. Type I IFN signaling triggers immunopathology in tuberculosis-susceptible mice by modulating lung phagocyte dynamics. *Eur. J. Immunol.*, 2014, vol. 44, no. 8, pp. 2380-2393.
15. Eruslanov E.B., Lyadova I.V., Kondratieva T.K. et al. Neutrophil responses to Mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 3, pp. 1744-1753.
16. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nat. Med.*, 2016, vol. 22, pp. 1090-1093.
17. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M. et al. Complement pathway gene activation and rising circulating immune complexes characterize early disease in HIV-associated tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, vol. 115, pp. E964-E973.
18. Eum S.Y., Kong J.H., Hong M.S. et al. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 1, pp. 122-128.

19. Goyal S., Klassert T.E., Slevogt H. C-type lectin receptors in tuberculosis: what we know // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2016. – Vol. 205, № 6. – P. 513-535.
20. Huang C. N., Lee L. N., Ho C. C. et al. High serum level of procalcitonin and sTREM correlated with poor prognosis in pulmonary TB // *J. Infect.* – 2014. – Vol. 68, № 5. – P. 440-447.
21. Ishikawa E., Mori D., Yamasaki S. Recognition of mycobacterial lipids by immune receptors // *Trends Immunol.* – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 66-76.
22. Jacobsen M. et al. Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 85. – P. 613-621.
23. Jacobsen M. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 is affected in T-cells from tuberculosis TB patients // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1323-1331.
24. Kaforou M., Wright V.J., Oni T. et al. Detection of tuberculosis in HIV-infected and uninfected African adults using whole blood RNA expression signatures: a case-control study // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. e1001538.
25. Liu P.T., Stenger S., Tang D. H., Modlin R. L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 4. – P. 2060-2063.
26. Lowe D. M., Redford P. S., Wilkinson R. J. et al. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe // *Trends Immunol.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 14-25.
27. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function // *Annu. Rev. Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 323-350.
28. Maertzdorf J., Ota M., Repsilber D. et al. Functional correlations of pathogenesis-driven gene expression signatures in tuberculosis // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. e26938.
29. Maertzdorf J., Repsilber D., Parid S. K. et al. Human gene expression profiles of susceptibility and resistance in tuberculosis // *Genes Immun.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 15-22.
30. Maertzdorf J., Weiner J. 3rd, Mollenkopf H. J. et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2012. – Vol. 109, № 20. – P. 7853-7858.
31. Manca C., Tsenova L., Bergtold A. et al. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN- α /beta // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2001. – Vol. 98, № 10. – P. 5752-5757.
32. Manca C., Tsenova L., Freeman S. et al. Hypervirulent M. tuberculosis W/Beijing strains upregulate type I IFNs and increase expression of negative regulators of the Jak-Stat pathway // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2005. – Vol. 25, № 11. – P. 694-701.
33. Mayer-Barber K. D., Andrade B. B., Oland S. D. et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk // *Nature.* – 2014. – Vol. 511, № 7507. – P. 99-103.
34. McNab F., Mayer-Barber K., Sher A. et al. Type I interferons in infectious disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 87-103.
35. Michalska A., Blaszczyk K., Wesoly J. et al. A positive feedback amplifier circuit that regulates interferon (IFN)-stimulated gene expression and controls type I and type II IFN responses // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. e1135.
36. MinDeng, Xiao-Dong Lv, Zhi-Xian Fang et al. The blood transcriptional signature for active and latent tuberculosis // *Infect. Drug Resist.* – 2019. – Vol. 12. – P. 321-328.
37. Mishra A., Akhtar S., Jagannath C., Khan A. Pattern recognition receptors and coordinated cellular pathways involved in tuberculosis immune pathogenesis: Emerging concepts and perspectives // *Mol. Immunol.* – 2017. – Vol. 87. – P. 240-248.
38. Mistry R., Cliff J. M., Clayton C. L. et al. Gene expression patterns in whole blood identity subjects at risk for recurrent tuberculosis // *J. Infect Dis.* – 2007. – Vol. 195, № 3. – P. 357-365.
39. Moreira-Teixeira L., Mayer-Barber K., Sher A., O'Garra A. Type I interferons in tuberculosis: Foe and occasionally friend // *J. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 215, № 5. – P. 1273-1285.
40. Naranbhai V., Hill A. V., Abdool Karim S. S. et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood identifies adults at risk of incident tuberculosis among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 209, № 4. – P. 500-509.
41. North R. J., Jung Y. J. Immunity to tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 599-623.
19. Goyal S., Klassert T.E., Slevogt H. C-type lectin receptors in tuberculosis: what we know. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2016, vol. 205, no. 6, pp. 513-535.
20. Huang C.N., Lee L.N., Ho C.C. et al. High serum level of procalcitonin and sTREM correlated with poor prognosis in pulmonary TB. *J. Infect.*, 2014, vol. 68, no. 5, pp. 440-447.
21. Ishikawa E., Mori D., Yamasaki S. Recognition of mycobacterial lipids by immune receptors. *Trends Immunol.*, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 66-76.
22. Jacobsen M. et al. Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Med.*, 2007, vol. 85, pp. 613-621.
23. Jacobsen M. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 is affected in T-cells from tuberculosis TB patients. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2011, vol. 17, pp. 1323-1331.
24. Kaforou M., Wright V.J., Oni T. et al. Detection of tuberculosis in HIV-infected and uninfected African adults using whole blood RNA expression signatures: a case-control study. *PLoS Med.*, 2013, vol. 10, no. 10, pp. e1001538.
25. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 4, pp. 2060-2063.
26. Lowe D.M., Redford P.S., Wilkinson R.J. et al. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, no. 1, pp. 14-25.
27. MacMicking J., Xie Q.W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu. Rev. Immunol.*, 1997, vol. 15, pp. 323-350.
28. Maertzdorf J., Ota M., Repsilber D. et al. Functional correlations of pathogenesis-driven gene expression signatures in tuberculosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 10, pp. e26938.
29. Maertzdorf J., Repsilber D., Parid S.K. et al. Human gene expression profiles of susceptibility and resistance in tuberculosis. *Genes Immun.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 15-22.
30. Maertzdorf J., Weiner J. 3rd, Mollenkopf H.J. et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 20, pp. 7853-7858.
31. Manca C., Tsenova L., Bergtold A. et al. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN- α /beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, no. 10, pp. 5752-5757.
32. Manca C., Tsenova L., Freeman S. et al. Hypervirulent M. tuberculosis W/Beijing strains upregulate type I IFNs and increase expression of negative regulators of the Jak-Stat pathway. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2005, vol. 25, no. 11, pp. 694-701.
33. Mayer-Barber K.D., Andrade B.B., Oland S.D. et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. *Nature*, 2014, vol. 511, no. 7507, pp. 99-103.
34. McNab F., Mayer-Barber K., Sher A. et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 87-103.
35. Michalska A., Blaszczyk K., Wesoly J. et al. A positive feedback amplifier circuit that regulates interferon (IFN)-stimulated gene expression and controls type I and type II IFN responses. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. e1135.
36. MinDeng, Xiao-Dong Lv, Zhi-Xian Fang et al. The blood transcriptional signature for active and latent tuberculosis. *Infect. Drug Resist.*, 2019, vol. 12, pp. 321-328.
37. Mishra A., Akhtar S., Jagannath C., Khan A. Pattern recognition receptors and coordinated cellular pathways involved in tuberculosis immune pathogenesis: Emerging concepts and perspectives. *Mol. Immunol.*, 2017, vol. 87, pp. 240-248.
38. Mistry R., Cliff J.M., Clayton C.L. et al. Gene expression patterns in whole blood identity subjects at risk for recurrent tuberculosis. *J. Infect Dis.*, 2007, vol. 195, no. 3, pp. 357-365.
39. Moreira-Teixeira L., Mayer-Barber K., Sher A., O'Garra A. Type I interferons in tuberculosis: Foe and occasionally friend. *J. Exp. Med.*, 2018, vol. 215, no. 5, pp. 1273-1285.
40. Naranbhai V., Hill A.V., Abdool Karim S.S. et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood identifies adults at risk of incident tuberculosis among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 209, no. 4, pp. 500-509.
41. North R.J., Jung Y.J. Immunity to tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004, vol. 22, pp. 599-623.

42. O'Garra A., Redford P. S., McNab F. W. et al. The immune response in tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 475-527.
43. Ordway D., Henao-Tamayo M., Harton M. et al. The hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain HN878 induces a potent TH1 response followed by rapid down-regulation // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 1. – P. 522-531.
44. Orme I. M., Robinson R. T., Cooper A. M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung // *Nat. Immunol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 57-63.
45. Ottenhoff T. H., Dass R. H., Yang N. et al. Genome-wide expression profiling identifies type 1 interferon response pathways in active tuberculosis // *PLOS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e45839.
46. Penn-Nicholson A., Mbandi S. K., Thompson E. et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response // *Sci. Reports.* – 2020. – Vol. 10. – P. e8629
47. Sakai S., Kauffman K. D., Sallin M. A. et al. CD4 T cell-derived IFN-gamma plays a minimal role in control of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. e1005667.
48. Scriba T. J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 354-365.
49. Sen Wang, Lei He, Jing Wu et al. Transcriptional profiling of human peripheral blood mononuclear cells identifies diagnostic biomarkers that distinguish active and latent tuberculosis // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2948.
50. Singhania A., Wilkinson R. J., Rodrigue M. et al. Transcriptomics in TB: the immune response and diagnosis // *Nat. Immunol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1159-1168.
51. Singhania A., Verma R., Graham C. M. et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis // *Nature Communication.* – 2018. – Vol. 9. – P. e2308.
52. Sweeney T. E., Braviak L., Tato C. M., Khatri P. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 213-224.
53. Szeliga J., Daniel D. S., Yang C. H. et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)* – 2008. – Vol. 88, № 1 – P. 7-20.
54. Zak D. E., Penn-Nicholson A., Scriba T. J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 2312-2322.
42. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W. et al. The immune response in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 31, pp. 475-527.
43. Ordway D., Henao-Tamayo M., Harton M. et al. The hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain HN878 induces a potent TH1 response followed by rapid down-regulation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 1, pp. 522-531.
44. Orme I.M., Robinson R.T., Cooper A.M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. *Nat. Immunol.*, 2015, vol. 16, pp. 57-63.
45. Ottenhoff T.H., Dass R.H., Yang N. et al. Genome-wide expression profiling identifies type 1 interferon response pathways in active tuberculosis. *PLOS One*, 2012, vol. 7, pp. e45839.
46. Penn-Nicholson A., Mbandi S.K., Thompson E. et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci. Reports*, 2020, vol. 10, pp. e8629
47. Sakai S., Kauffman K.D., Sallin M.A. et al. CD4 T cell-derived IFN-gamma plays a minimal role in control of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 5, pp. e1005667.
48. Scriba T.J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.*, 2021, vol. 21, no. 3, pp. 354-365.
49. Sen Wang, Lei He, Jing Wu et al. Transcriptional profiling of human peripheral blood mononuclear cells identifies diagnostic biomarkers that distinguish active and latent tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, pp. 2948.
50. Singhania A., Wilkinson R.J., Rodrigue M. et al. Transcriptomics in TB: the immune response and diagnosis. *Nat. Immunol.*, 2018, vol. 11, pp. 1159-1168.
51. Singhania A., Verma R., Graham C.M. et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis. *Nature Communications*, 2018, vol. 9, pp. e2308.
52. Sweeney T.E., Braviak L., Tato C.M., Khatri P. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 213-224.
53. Szeliga J., Daniel D.S., Yang C.H. et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, vol. 88, no. 1, pp. 7-20.
54. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 2312-2322.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: +7 (499) 785-90-72.

Апт Александр Соломонович
руководитель лаборатории иммуногенетики.
E-mail: alexapt0151@gmail.com

Рубакова Эльвира Ивановна
кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории иммуногенетики.
E-mail: rubakova@mail.ru

Кондратьева Татьяна Константиновна
доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории иммуногенетики.
E-mail: tanya00747@gmail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-72.

Aleksandr S. Apt
Head of Immunogenetics Laboratory.
Email: alexapt0151@gmail.com

Elvira I. Rubakova
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Immunogenetics Laboratory.
Email: rubakova@mail.ru

Tatiana K. Kondratieva
Doctor of Biological Sciences,
Leading Researcher of Immunogenetics Laboratory.
Email: tanya00747@gmail.ru

Поступила 15.03.2021

Submitted as of 15.03.2021

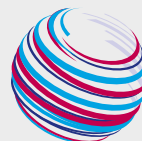
- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения

ЛП-002281-221013



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

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



Sirturo™

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**

 **phs Фармстандарт**

Реклама