Центральный
научно-исследовательский институт
туберкулеза

Вестник ЦНИИТ

Журнал основан в 2017 году
Выходит 4 раза в год

№3 (16) 2021

Central TB Research Institute

CTRI Bulletin

Established in 2017
Four issues per year

МОСКВА MOSCOW
НАУКА NAUKA
2021

В соответствии с распоряжением Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации № 114-р от 28 февраля 2020 г.
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук.

Индекс 70515

Вестник ЦНИИТ № 3(16) 2021

Редакторы:
И.Э. Степанян, Е.В. Шишло, Н.Л. Лисицына
Компьютерная верстка *Н.В. Мелковой*
Корректоры *А.Ю. Обод, С.О. Розанова*

Журнал зарегистрирован 21 июня 2017 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-70214

Сдано в набор 02.08.2021 | Подписано в печать 09.09.2021 | Дата выхода в свет 27.09.2021 | Формат 60 × 88 1/8
Цифровая печать | Усл.печ.л. 11,5 | Уч.-изд.л. 11,5 | Бум.л. 5,25
Тираж 305 экз. | Заказ № 23 | Цена свободная

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Издатель: ФГУП «Издательство «Наука», 117997, Москва, Профсоюзная ул., д. 90

Адрес редакции: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
тел. +7(499)1699951, +7(499)7804675
ctri-bul@mail.ru

Отпечатано в ФГУП «Издательство «Наука» (Типография «Наука»)
121099, Москва, Шубинский пер., д. 6

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Юбилей

Jubilee

Обзоры

Reviews

Из истории международного сотрудничества ЦНИИТ

From the history of CTRI international cooperation

Оригинальные статьи

Original Articles

Методики лабораторных исследований

Laboratory Techniques

Некролог

Necrologue

Юбилей

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АТАДЖАНА ЭРГЕШОВИЧА ЭРГЕШОВА

20 октября 2021 г. исполняется 60 лет со дня рождения Атаджана Эргешовича Эргешова – доктора медицинских наук, профессора, директора Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.

А.Э. Эргешов родился 20 октября 1961 г. в поселке Дейнау Дейнауского района, Туркменистан, в семье служащего. В 1985 г. он окончил педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. С 1985 по 1987 г. он обучался в клинической ординатуре в детско-подростковом отделе ЦНИИТ МЗ СССР. Руководителем и мудрым наставником А.Э. Эргешова стала проф. Л.А. Митинская. По окончании ординатуры А.Э. Эргешов продолжил работу в ЦНИИТ и прошел путь от младшего научного сотрудника до директора института.

Атаджан Эргешович стал пионером ультразвуковой диагностики во фтизиатрии. В 1989 г. под руководством проф. Л.А. Митинской он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Особенности течения и лечения внутригрудного туберкулеза у детей с патологией печени и желчевыводящих путей», а в 1994 г. под руководством академика РАМН А.Г. Хоменко – докторскую диссертацию «Ультразвук в комплексной диагностике туберкулеза и других заболеваний легких». В 2000 г. Атаджану Эргешовичу было присвоено ученое звание профессора по специальности «фтизиатрия».

С 1999 по 2004 г. А.Э. Эргешов работал в качестве эксперта ВОЗ по туберкулезу в России.

А.Э. Эргешов является учеником и последователем его предшественников на посту директора института – академика АМН СССР/РАМН А.Г. Хоменко и члена-корреспондента РАМН/РАН В.В. Ерохина. В 2004 г. Атаджан Эргешович был назначен заместителем директора по научной и лечебной работе. За 11 лет работы на этом посту он проявил незаурядные способности организатора, создал команду единомышленников, поднял качество работы клиник института на новый уровень. После ухода из жизни в конце 2014 г. директора ЦНИИТ члена-корреспондента РАН В.В. Ерохина коллектив избрал А.Э. Эргешова новым директором ЦНИИТ.

На посту директора А.Э. Эргешов, сохраняя славные традиции ЦНИИТ, продолжает развивать основные научные направления института, оптимизировать и совершенствовать его структуру. Атаджан Эргешович является председателем ученого и диссертационного советов ФГБНУ «ЦНИИТ», директором сотрудничающего центра Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу в Российской Федерации на базе ЦНИИТ, экспертом РАН по специальности «фтизиатрия», основателем и главным редактором журнала «Вестник ЦНИИТ», который в 2020 г. вошел в перечень изданий, рекомендованных ВАК соискателям ученых степеней для публикации результатов научных исследований.

Атаджан Эргешович – эксперт в области организации борьбы с туберкулезом, лучевой диагностики туберкулеза. Сфера научных интересов А.Э. Эргешова лежит в области эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции, диагностики и профилактики туберкулеза, лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, медицинской реабилитации больных с заболеваниями легких.

А.Э. Эргешов принимает активное участие в разработке нормативных и законодательных документов Минздрава России по туберкулезу, выступает с докладами в области инноваций в борьбе с туберкулезом на всероссийских и международных конференциях и конгрессах, ведет большую педагогическую работу.

А.Э. Эргешов – автор более 260 научных работ, в том числе 6 монографий, 8 методических рекомендаций, 5 патентов. Под его руководством выполнено 7 кандидатских диссертаций и 2 докторские.

Коллектив ФГБНУ «ЦНИИТ» от всей души поздравляет Атаджана Эргешовича с 60-летием и желает ему крепкого здоровья и новых достижений на благо медицинской науки.

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 3, с. 6–18

Обзоры

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

© 2021 г. Авербах М.М. (мл.)

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

Поступила 08.01.2021

В обзоре представлены результаты научных исследований о динамических изменениях различных звеньев иммунитета при лечении больных туберкулезом. Проанализированы изменения фенотипических маркеров лимфоцитов, выработка основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, белков острой фазы воспаления и прокальцитонина. Динамические изменения хемокинов CXCL-10 (IP-10), MIF и MIP-1 могут служить достаточно эффективными критериями успешности проводимой химиотерапии туберкулеза.

Ключевые слова: химиотерапия туберкулеза, эффективность, иммунологические критерии.

Работа выполнена в рамках НИР № 0515-2019-0016 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

DOI: 10.7868/S2587667821030018

Reviews

IMMUNOLOGICAL CRITERIA OF TB ACTIVITY

Averbakh M.M. (Jnr)

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 08.01.2021

The review represents scientific research findings related to dynamic alterations of different components of the immunity during chemotherapy of TB patients. Alterations of phenotypic markers of lymphocytes and production of major proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, chemokines, acute phase proteins, and procalcitonin have been analyzed. Dynamic alterations of chemokines (CXCL-10 (IP-10), MIF, and MIP-1) can serve as effective criteria of chemotherapy efficacy.

Keywords: TB chemotherapy, efficacy, immunological criteria.

The article was prepared under research topic no. 0515-2019-0016: "Personalized approaches to pulmonary TB treatment in children and adolescents".

ВВЕДЕНИЕ

Основными критериями эффективности лечения больных туберкулезом (ТБ) в интенсивную фазу химиотерапии являются исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления, стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным методами исследований, и регресс очаговых, инфильтративных или деструктивных проявлений ТБ, определяемых методами лучевой диагностики [6]. Оценка эффективности проводимой химиотерапии по прекращению бактериовыделения занимает определенное время (люминесцентная микроскопия – ответ через 24 часа, обнаружение ДНК МБТ методом ПЦР – 24 часа, посев с использованием жидких сред BACTEC MGIT 960 –

от 2 до 4 недель, посев на плотные питательные среды – до 3 мес.), а результаты клинического анализа крови и показатели С-реактивного белка (С-РБ) сыворотки не всегда адекватны. В этой связи поиск других специфических маркеров тяжести течения инфекции и эффективности проводимой терапии, остается актуальной проблемой. В проводимых ранее исследованиях по поиску новых более чувствительных маркеров течения туберкулезного процесса были сделаны попытки оценить динамику изменений различных звеньев иммунитета. В обзоре предпринята попытка проанализировать полученные результаты и возможность их широкого клинического применения.

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

Динамика изменения количества лимфоцитов периферической крови и соотношение популяций Т-хелперы/Т-супрессоры исследовалась еще в 80–90-х гг. прошлого столетия. По сравнению с группой здоровых людей у больных ТБ отмечалось снижение количества Тх-лимфоцитов без значимых различий в Тс-лимфоцитах и В-лимфоцитах. При изучении соотношения Тх/Тс было показано, что среднее значение этого индекса у здоровых людей составляет 1,6. У больных ТБ этот индекс ниже примерно в 50% случаев и может достигать значения 1,2 и ниже в зависимости от распространенности туберкулезного процесса [14, 43]. В последствии был уточнен диапазон значений индекса, и для здоровых людей он составлял 1,8 (1,1–2,5) и не зависел от показателей кожного теста и предшествующей вакцинации БЦЖ. У пациентов с МБТ+ и МБТ-, по данным микроскопии мазка, наблюдалось уменьшение общего количества Т- и Тх-лимфоцитов и увеличение количества Тс со снижением соотношения Тх/Тс. После успешной химиотерапии среднее соотношение Тх/Тс изменилось с 0,82 до 1,57 у пациентов с положительным мазком и с 0,88 до 1,52 – у пациентов с отрицательным мазком, что близко к нормальным значениям [48].

Несколько иные тенденции были получены при изучении содержания Т- и В-лимфоцитов, Тх, Тс и индекса Тх/Тс в исследовании, проведенном на медицинском персонале, контактировавшем с больными и группе больных ТБ с поражением одной доли (минимальные поражения), нескольких долей с полостями распада в пределах одного легкого (умеренные поражения) и двусторонним процессом с распадом (обширные поражения). Если общее число лимфоцитов и В-лимфоцитов достоверно не отличалось между исследованными группами, то количество Т-клеток, Тх и Тс было достоверно ниже в группе с распространенными процессами по сравнению с минимальными повреждениями, тогда как индекс Тх/Тс и количество естественных киллеров (NK) не имели достоверных различий [59].

В ряде исследований с помощью метода цитофлюорометрии изучали содержание Т-лимфоцитов в периферической крови по поверхностным маркерам CD4+ (субпопуляция Тх в целом), CD45RA+ CD27+ (наивные лимфоциты), CD45RA- CD27+ (клетки памяти/эффекторы), CD27- (клетки поздней дифференцированной памяти/эффекторные). У пациентов с активным ТБ содержание этих разновидностей Т-клеток было значительно ниже по сравнению с контрольной группой PPD-отрицательных людей. Количество Тс (CD8+ Т-лимфоцитов) также было самым высоким в группе PPD-отрицательных по сравнению с группой больных ТБ. Оценка CD8+ Т-лимфоцитов по экспрессии маркеров активации (CD38 и HLADR) выявила, что их содержание было выше у больных активным ТБ по сравнению с PPD-отрицательной группой по маркеру CD38+, но эти различия не наблюдались при оценке по экспрессии маркера HLADR+ [45].

Степень дифференцировки Тх (CD4 лимфоцитов) у больных ТБ оценивали также путем измерения процентного содержания высокодифференцированных клеток $CD27^{low}$ в популяции *Mtb*-специфичных Т-лимфоцитов CD4 ($CD27^{low}IFN\text{-}\gamma^{+}$ клеток). Поздние эффекторные Т-клетки $CD27^{low}$ дифференцируются из эффекторных предшественников $CD27^{hi}$ под действием антигенных и/или воспалительных стимулов. Рецептор лимфоцитов CD27 является членом суперсемейства TNF-рецепторов и экспрессируется наивными Т-клетками и ранними эффекторными лимфоцитами, но подавляется на поздних стадиях дифференцировки эффекторных клеток. В связи с этим поздние эффекторные лимфоциты демонстрируют низкую экспрессию CD27 или ее отсутствие [42]. Процент клеток $CD27^{low}IFN\text{-}\gamma^{+}$ был низким у здоровых доноров (медиана 33,1%) и контактировавших с ТБ (21,8%), но увеличился у больных ТБ (47,3%). В группе пациентов процентное содержание клеток $CD27^{low}IFN\text{-}\gamma^{+}$ в периферической крови варьировало (12–92%). Снижение этой субпопуляции клеток после проведения противотуберкулезной терапии коррелировало с восстановлением и/или уменьшением деструкции ткани легких [39].

Популяция Тх-лимфоцитов является гетерогенной по своим функциональным свойст-

вам. К настоящему моменту в ней выделяются субпопуляции Тх1, Тх2 и Тх17, для которых характерна преимущественная продукция определенного набора цитокинов. Основным цитокином субпопуляции Тх1 является один из ключевых факторов иммунного ответа IFN-γ. Для субпопуляции Тх2 ими являются интерлейкины IL-4 и IL-5, а для субпопуляции Тх17 – интерлейкин 17 (IL-17), одной из основных функций которого является индукция и активизация нейтрофильного компонента воспаления. Кроме того, экспериментальные данные указывают на его значимость для эффективности действия противотуберкулезной вакцины [37]. Содержание лимфоцитов, несущих маркеры Тх1, Тх17 и их сочетание (Тх1/Тх17) было проанализировано в крови и в операционных биоптатах ткани легких у больных ТБ. Популяции исследовали по продукции ими IFN-γ и/или IL-17 и коэкспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 (X3) и CCR6 (R6). В крови лимфоциты IL-17+ и IFN-γ+/IL-17+ были выявлены в следовых количествах (в среднем < 0,01% CD4+ лимфоцитов), тогда как IFN-γ+-лимфоциты составляли в среднем 0,45%. В легких лимфоциты IL-17+ и IFN-γ+/IL-17+ встречались чаще (0,3%), но клетки IFN-γ+ преобладали (11%) [40].

Еще один методический подход для оценки динамики изменений и информативности фенотипических показателей Т-лимфоцитов для оценки эффективности противотуберкулезной терапии использовали Ahmed M.I.M. et al. (2018). Авторы определяли фенотип ИНФ-γ, продуцирующих лимфоцитов в суточной культуре крови больных ТБ, стимулированной PPD, до начала лечения и через 9, 12 и 26 недель его проведения. Результаты сравнивали с группой больных латентным ТБ. У последней группы исследуемых преобладала популяция антиген-специфических лимфоцитов с маркерами $CD38^{neg}$, $CD27^{high}$. У больных ТБ до начала терапии преобладали лимфоциты $CD38^{pos}$, $CD27^{low}$, а после 12 недель лечения начинали преобладать АГ-специфические Т-лимфоциты $CD38^{neg}$, $CD27^{low}$. Эти результаты коррелировали с микробиологическими и рентгенологическими изменениями у исследованных больных [7]. Результаты приведенных выше исследований характеризуют различия в субпопуляционном составе лимфоцитов крови и тканевых лимфоцитов очагов поражения в легких у больных ТБ и возможность оценки динамики этих изменений в ответ на специфическую химиотерапию. Однако пока не показаны различия в этих показателях в случае успешной и малоэффективной химиотерапии.

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ

Возможности клинического использования IL-12, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10, ИНФ-γ, ФНО-α и ИНФ-γ для диагностики и мониторинга течения ТБ в значительной степени ограничиваются неоднозначностью полученных к настоящему времени результатов и наличием генетически обусловленных аллельных вариантов этих белков.

Полиморфизм в гене IL-12B оказывает влияние на уровень спонтанной и антиген-стимулированной продукции субъединицы IL-12p40, когда больные с генотипом AA являются слабыми, а с CC – сильными продуцентами IL-12p40 [47].

Семейство генов IL1 имеет три варианта генов. IL-1A и IL-1B являются провоспалительными цитокинами, которые связываются с рецептором к IL-1, в то время как третий представитель семейства кодирует антагонист рецептора к этому интерлейкину (IL-1RN), который подавляет избыточную активацию клеток, вызванную IL-1 [58]. Определение клинической значимости содержания IL-1α и IL-1β для характеристики течения туберкулезного процесса и эффективности химиотерапии пока не выявило значимой разницы между группами больных активным и латентным ТБ в отличие от таких цитокинов, как IL-2 и IFN-γ [54].

К настоящему моменту проведено несколько исследований на достаточно больших контингентах больных ТБ по определению содержания TNF-α в сыворотке и супернатантах клеточных культур, стимулированных различными антигенами микобактерий. Было выявлено, что его высокая продукция при стимуляции соникатом *M. tuberculosis* H37Rv у не леченных больных сохраняется в процессе химиотерапии и снижается к завершению курса лечения. Однако не было получено значительных различий между группами больных в зависимости от обширности туберкулезного процесса в легких. Авторы пришли к заключению, что уровень продукции TNF-α больше коррелирует с активностью процесса, чем с его выраженностью [46]. Стимуляция культуры крови больных активным ТБ моноантигенами и их комбинацией, используемой в кватифероновых тестах (ESAT-6, CFP-10, ESAT-6+CFP-10, ESAT-6+CFP-10+TB7.7) показала, что указанные комбинации антигенов вызывают высокую продукцию TNF-α, тогда как один антиген TB7.7 не эффективен. Однако в приведенных исследованиях авторы склоняются к мнению, что исследование уровня продукции TNF-α мало информативно для оценки эффективности химиотерапии [36].

Clifford V. et al. (2015) провели системный анализ исследований по выявлению наиболее часто используемых цитокинов TNF-α, IL-2, IL-6, IL-10 и IL-12 для характеристики динамики активности туберкулезного процесса. Неоднозначные результаты исследований, касающиеся динамики изменений этих цитокинов, не позволяют говорить об их пригодности для мониторинга эффективности результатов лечения. Это касается как изучения динамики антиген-стимулированного синтеза, так и спонтанной продукции этих факторов в культуре. Хотя в последнем методическом приеме отмечается более устойчивая тенденция к снижению концентраций TNF-α, IL-6 и IL-10 на поздних сроках лечения [18].

Цитокины семейства интерферонов, и особенно интерферон II типа (IFN-γ), являются наиболее исследуемыми факторами противотуберкулезного иммунитета, поскольку имеют большое значение для фагоцитоза и последующего киллинга микобактерий туберкулеза (МБТ) и кооперативного взаимодействия клеток иммунной системы. IFN-γ вырабатывается в основном премированными CD4+ и CD8+ Т-клетками, и в меньшей степени лимфоцитами, относящимися к звену врожденного иммунитета γδ-Т-клетками, NK-Т-клетками и NK-клетками, что показано в многочисленных исследованиях *in vitro и in vivo* [19]. К настоящему моменту описаны два полиморфизма гена IFN-γ+874 (A/T) и +5644 (A/G), имеющих значение для уровня его продукции у больных ТБ, при котором первый чаще ассоциируется с чувствительностью к туберкулезной инфекции, но имеет региональные различия [47]. Наиболее высокий уровень экспрессии гена IFN-γ наблюдается в Th1-лимфоцитах, которые активируют киллинг макрофагами микобактерий, усиливают цитотоксическую активность других клеток, индуцируют апоптоз эпителиальных клеток кожи и слизистых, регулируют экспрессию белков MHC I и II класса и презентацию антигенов. В связи с ключевой ролью IFN-γ в противотуберкулезном иммунитете этому фактору было посвящено большое количество экспериментальных исследований, которые суммированы в ряде обзорных статей [25, 9].

В ранних клинических исследованиях по уровню сывороточного IFN-γ методом ИФА у больных легочным и внелегочным ТБ было показано, что концентрация этого фактора была достоверно выше по сравнению с той же группой после лечения, группой контактов и здоровых добровольцев. Также показана значительная индивидуальная вариабельность концентрации IFN-γ во всех исследованных группах [56]. В другом исследовании на больных с различными формами легочного ТБ (120 больных и 144 здоровых добровольца того же места проживания) определяли продукцию IFN-γ в культуре лимфоцитов при стимуляции соникатом *M. tuberculosis* H37Rv в дозе 10 мкг/мл до начала противотуберкулезной химиотерапии и до 6 месяцев ее проведения. Показано, что в группе больных в целом продукция IFN-γ до начала лечения была низкой, возрастала в процессе проведения химиотерапии и к 6 месяцам сравнивалась с продукцией в группе добровольцев. Однако при подразделении группы больных по степени выраженности туберкулезного процесса было показано, что у больных с небольшой и средней выраженностью процесса продукция фактора до лечения была достоверно выше, чем при распространенных изменениях в легких. В процессе проведения химиотерапии показатели продукции фактора у большинства пациентов возрастали, однако отмечена их значительная вариабельность и даже падение концентрации IFN-γ у части больных с небольшой и средней выраженностью процесса до уровня начала исследования [46].

Разработка в начале 2000-х гг. нового мультиплексного метода одновременного множественного исследования генов и белковых факторов открыли новые возможности по изучению цитокинов, хемокинов и белков острой фазы воспаления при различных формах ТБ [41]. Основное внимание исследователей было сосредоточено на получении значимых различий между больными активным ТБ и контрольной группой здоровых добровольцев. Несмотря на некоторую противоречивость полученных результатов можно отметить, что наиболее информативным является комбинация из цитокинов и хемокинов IFN-γ, IP-10, MIG, TNF-a и IL-2. Диагностическая значимость комбинации IFN-γ, IP-10, MIG была наиболее высокой (96,3%). В случаях неудачного курса лечения или реактивации процесса концентрация этой группы факторов была менее значимой, и диагностическая чувствительность снижалась на 20–25% [57]. При исследовании более широкого набора цитокинов и хемокинов (IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, GM–CSF, GRO, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, MMP-9, RANTES, TNF-a и VEGF) было показано, что комбинация IL-2, IL-6, IP-10 и MIP-1β была более информативной, и чувствительность и специфичность составляли 100% [33]. В исследовании Armand M. et al. (2013) у детей и подростков в возрасте 4–15 лет с различными формами ТБ, латентной формой заболевания и не имеющих признаков заболевания определяли с помощью мультиплексного анализа продук-

цию 14 цитокинов и хемокинов. Были выявлены достоверные различия продукции IL-2, INF-γ, IL-5 IP-10 между группой больных ТБ и контрольной группой. Различий в выработке TNF-α не обнаружено. Для больных с более тяжелыми формами ТБ авторы не обнаружили отличий в продукции этих факторов за исключением достоверного снижения продукции IL-5 и IL-13 [11]. Также увеличение продукции TNF-α и высокая выработка IL-2, INF-γ, отмечены у детей возрастной группы 4–15 лет, больных ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с явлениями кальцинации и положительными кожными тестами Манту и Диаскинтестом [5].

Мы изучали динамику продукции хемокина IP-10 (CXCL-10) больных с деструктивным и очаговым ТБ до начала и через 1, 3 и 6 месяцев проведения химиотерапии. Продукция IP-10 до начала лечения была достоверно выше по сравнению с группой латентного ТБ, причем для форм ТБ ВГЛУ и очагового ТБ в 3,7 и 1,9 раза выше, чем для латентного и деструктивного ТБ. При подразделении больных с деструктивными процессами по характеру течения процесса на положительное, торпидное и прогрессирующее было показано, что при положительном характере течения наблюдалось достоверное падение показателя спонтанной продукции IP-10 уже к 1-му месяцу, который не изменялся к 3-му месяцу наблюдения. В подгруппе торпидного и прогрессирующего течения положительная динамика этого показателя отсутствовала [2].

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЦИТОКИНЫ IL-10 И TGF-β

Интерлейкин 10 (IL-10) является многофункциональным регуляторным цитокином, оказывающим противовоспалительную функцию посредством ингибирования пролиферативного ответа Т-хелперов 1-го и 2-го типов и подавления продукции целого ряда цитокинов, таких как IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, THF-α в активированных макрофагах и INF-γ активированных Т-клетках [32].

TGF-β является основным представителем семейства, состоящего на настоящий момент из 35 факторов, включающих 5 изоформ TGF-β, костный морфогенетический протеин (BMP), ростовые дифференцировочные факторы (GDFs), активины и ингибины. TGF-β секретируется в неактивной форме (L-TGF-β) и переводится в активное состояние через отщепления от N-терминального конца молекулы латентно-ассоциированного пептида (LAP) под воздействием плазмина, тромбосподина-1, реактивных радикалов кислорода и αVβ6 интегрина [16].

Применительно к ТБ основными продуцентами IL-10 и TGF-β являются регуляторные антигенспецифические Т-клетки (Th3, имеющие фенотип CD4+/CD25+), которые индуцируются после презентации туберкулезных антигенов дендритными клетками и создают оптимальный баланс со специфическими эффекторными Т-клетками в контроле туберкулезной инфекции в целях чрезмерного иммунопатологического ответа [36]. В связи с этим в ряде исследований определяли уровни содержания IL-10 и TGF-β у больных различными формами ТБ и на различных стадиях проведения специфической химиотерапии. Так Jang A.S. et al. (2006) выявили достоверно более высокое по сравнению с контрольной группой содержание в сыворотке TGF-β у больных активным легочным ТБ и отсутствие различий для IL-10 [29]. Chowdhurya I.H. et al. (2014) показали достоверно большее содержание не только TGF-β, но и IL-10 у больных с впервые выявленным ТБ до начала лечения по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. При этом уровень сывороточного TGF-β (а также IFN-γ, TNF-α и IL-6) коррелировал с выраженностью бактериовыделения и рентгенологической распространенностью процесса. Изучение уровня TGF-β и IL-10 через 2,4 и 6 месяцев лечения выявило, что в течение 2 месяцев уровень оставался высоким и затем постепенно снижался к 4-му и 6-му месяцам, приближаясь к уровню в контрольной группе [17]. Снижение продукции сывороточного TGF-β и незначительное содержание IL-10 отмечали в конце 6-месячного курса химиотерапии и, кроме того, выявлена разница в продукции этих цитокинов в зависимости от выраженности фибротических изменений легочной ткани [10].

ХЕМОКИНЫ

Первым из обширной группы хемокинов был описан в 1988 г. хемотаксический фактор нейтрофилов человека, получивший в последствии номенклатурное наименование ИЛ-8. В последующее десятилетие было идентифицировано еще около 46 хемокинов человека и, по крайней мере, 20 их рецепторов. Хемокины подразделены на 4 группы в зависимости от расположения остатков цистеина (C, CC, CXC, CX3C). В хемокинах одной группы, обозначаемой как α- или CXC-хемокины, упомянутые остатки цистеина (C) разделены любым аминокислотным остатком (X). В хемокинах другой большой группы, обозначае-

мой как β- или СС-хемокины, остатки цистеина следуют друг за другом.

По функциональной характеристике хемокины можно подразделить на гомеостатические, ответственные за хоуминг клеток, и воспалительные. К последней группе относятся ИЛ-8 (CXCL8), макрофагальные хемоатрактантные факторы (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1α MIP-1β), фактор активации продукции ИНФ-γ (IP-10) и хемотаксин, привлекающий в очаги воспаления Т-клетки, эозинофилы и базофилы (CCL5 – RANTES) [49].

Исследования, касающиеся динамики уровня хемокинов в крови больных в процессе химиотерапии ТБ, не многочисленны. При сравнении уровней 5 хемокинов в крови здорового контроля и у больных до и после 6 месяцев химиотерапии было выявлено, что динамика CXCL-8 (ИЛ-8), CXCL-9 (MIG) и CXCL-10 (IP-10) коррелирует с прекращением бактериовыделения и успешной химиотерапией [8].

Уровень CXCL-10 (IP-10) в плазме больных ТБ бактериовыделителей с наличием МБТ методом микроскопии и росту в культуре находился на высоком уровне через 2 и 4 месяца химиотерапии и затем снижался к 6 месяцам лечения. У больных с МБТ, определенными только бактериологическими методами, уровень хемокина повышался через 2 недели после начала курса химиотерапии и затем снижался через 2, 4 и 6 месяцев лечения. У больных без бактериовыделения уровень IP-10 имел более сложную динамику. Отмечено снижение его концентрации через 2 недели химиотерапии, затем подъем к 2 месяцам и последующее падение к 4–6 месяцам лечения [52].

Похожая, более медленная динамика снижения концентрации в плазме больных ТБ в процессе лечения описана для еще одного хемокина этой группы – CXCL-9 (MIG), уровень которого существенно снижался к 6 месяцам лечения [12]. Иной тип динамических изменений в процессе лечения описан для хемокинов СС-группы, являющихся макрофагальными хемоатрактантными факторами (MCP-1, MIP-1α MIP-1β). Имеющийся в плазме крови низкий уровень MIP-1α MIP-1β до начала лечения возрастал к 5-й неделе и снижался до начального уровня к 13-й и 26-й неделям химиотерапии. Низкий уровень MCP-1 также возрастал к 5-й неделе, но оставался выше исходных значений на 13-й и 26-й неделях наблюдения [24]. Интересно, что аналогичная динамика MCP-1 имеется и в слюне больных ТБ [28].

Другим достаточно информативным маркером активности процесса может являться фактор торможения миграции макрофагов (МИФ), описанный одновременно Bloom B.R., Bennet B. и David J.R. еще в середине прошлого века [15, 21]. МИФ секретируется в результате воздействия различных антигенных и стрессорных стимулов, и при выбросе различных цитокинов (ИНФ-γ, ТНФ-α, ИЛ-1β, ИЛ-12, ИЛ-6 и ИЛ-8). Он способствует накоплению клеток в очаге воспаления через усиление экспрессии ряда хемокинов (в основном моноцитарный хемоатрактантный протеин MCP-1 и молекул адгезии I–CAM-1 и V–CAM-1) [13]. Несмотря на достаточно важную роль этого фактора для функции макрофагального звена иммунитета, исследования по динамике МИФ при ТБ малочисленны. Уровень сывороточного МИФ хотя и обладает достаточной вариабельностью у здоровых лиц, но у больных ТБ он повышен в среднем в 3–4 раза. Показаны различия в продукции МИФ в зависимости от стадии заболевания, где более высокая концентрация сывороточного МИФ коррелировала с выраженностью и распространенностью туберкулезного процесса [20]. Наши исследования содержания сывороточного МИФ у подростков с деструктивным ТБ показали, что, во-первых, динамика спонтанной продукции этого фактора в культуре крови аналогична антигенстимулированной выработке МИФ, что упрощает лабораторное исследование. Во-вторых, динамика изменения МИФ, прослеженная в интенсивную фазу химиотерапии, позволяет прогнозировать характер течения деструктивного ТБ. При положительном течении продукция МИФ нарастает к концу 1-го месяца лечения, при торпидном или прогрессирующем снижается или не меняется [1].

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Функции, уровни и динамика продукции белков острой фазы (БОФ), характеризующих системный воспалительный ответ макроорганизма, достаточно хорошо изучены у больных различными формами ТБ. БОФ (С-РБ, сывороточный амилоид А и Р, пентраксин 3) являются членами семейства пентраксинов, которые, в свою очередь, относят к суперсемейству филогенетически древних белков, имеющих консервативную структуру от паукообразных до млекопитающих.

С-РБ синтезируется в гепатоцитах в качестве мономерной единицы, в эндоплазматическом ретикулуме он собирается в пентамерную структуру и затем попадает в плазму крови. Его количество у здоровых индивидов не превышает 10 мг/л. Экспрессия генов СРБ в гепатоцитах индуцируется провоспалительным цитокином ИЛ-6 и в меньшей степени – ИЛ-1β и ФНО-α через

транскрипционные факторы C/EBPβ и NFκB [26]. Диапазон повышения содержания СРБ у больных туберкулезом колеблется в пределах от 4–5 до 200 мг/л и четко коррелирует с такими параметрами тяжести процесса, как выраженность интоксикации, наличие и массивность бактериовыделения, распространенность процесса, наличие или отсутствие распада. Умеренное повышение уровня С-РБ в пределах не более 30–40 мг/л до начала химиотерапии делает более вероятным благоприятный эффект лечения. При эффективном лечении через 3 месяца интенсивной химиотерапии уровень С-РБ значительно снижается и приближается к верхней границе субклинического интервала, свидетельствуя о сохранении воспалительного потенциала на гораздо более низком (по сравнению с исходным) уровне. При неэффективном лечении показатели С-РБ на протяжении 3 месяцев интенсивной химиотерапии существенно не меняются [3]. Yoon C. et al. (2017) представили данные мета-анализа статей с 2004 по 2015 г., в которых были опубликованы данные о содержании сывороточного С-РБ у 1723 больных ТБ. За верхнюю границу нормальных показателей С-РБ был взят уровень 10 мг/л. Для больных с активным ТБ чувствительность показателя С-РБ составила 93,0–95,0% (ДИ: 85–97%) и специфичность 62,0% (95% ДИ: 42–79). Эти показатели были выше у больных с сочетанной ВИЧ + ТБ инфекцией [53]. Таким образом, на показатель С-РБ сыворотки крови при ТБ могут влиять факторы выраженности и распространенности туберкулезного процесса, наличие бактериовыделения и этническая принадлежность, что вероятно связанно и с генетическим аллельным полиморфизмом С-РБ.

Сывороточный амилоид А (САА) синтезируется в гепатоцитах и секретируется в сыворотку крови. Синтез различных изоформ белка зависит от четырех генов (SAA1, SAA2, SAA3 и SAA4), которые расположены в хромосоме 11p15.1. Считается, что индукторами начала синтеза САА являются ИЛ-1β, ИЛ-6 and ФНО-α, а также глюкокортикоидные гормоны. Помимо опсонизирующей функции, САА оказывает еще и антиоксидантный эффект на липиды высокой и низкой плотности, замедляя их окисление как в норме, так и в условиях воспалительного и травматического повреждения тканей. Кроме замедления окисления липидов САА замедляет аналогичный процесс в отношении фосфолипидов и холестерина, действуя совместно с фосфолипазой А2, которая гидролизует фосфолипиды поврежденных клеточных мембран [30]. De Beer F.C. et al. (1984) провели первое исследование по изучению уровня САА и динамики его изменения в процессе лечения на небольших группах больных различными формами ТБ. Наиболее низкие показатели САА выявлены у больных детей 1–6 лет с первичным туберкулезным комплексом. У группы больных с формами вторичного ТБ и бактериовыделением с нормализацией рентгенологической картины в легких после 3-месячного курса лечения исходные показатели САА были достоверно выше, чем у детей без бактериовыделения, и быстро снижались под влиянием химиотерапии (прослеживались показатели в течение 10 дней от начала лечения). Наиболее высокие показатели САА были в группах больных с наличием деструктивных изменений в легочной ткани и милиарным ТБ. У данной категории положительная динамика изменения концентрации САА под воздействием противотуберкулезной химиотерапии была выражена незначительно. Авторы проводили параллельное исследование концентрации С-РБ у этих больных, и динамика его изменения была сходной с показателями САА [22]. Каминская Г.О. и соавт. (2012) также сопоставляли показатели САА и СРБ у 93 взрослых больных активным ТБ. Авторы показали, что чувствительность САА в качестве маркера активности процесса выше, чем у С-РБ, поскольку повышенные его значения имели место у 99% больных, тогда как показатели С-РБ в 19,3% случаев укладывались в пределы нормы. Степень повышения САА также была гораздо выше: превышающие 100 мг/л значения САА наблюдались у 68,8% больных, а С-РБ – лишь в 11,1% случаев. Степень повышения САА была прямо связана с выраженностью интоксикации, наличием и массивностью бактериовыделения, характером лекарственной устойчивости МБТ, распространенностью процесса и наличием распада. Тем не менее даже у больных с ограниченными процессами, без распада и бактериовыделения средние показатели САА группировались вокруг уровня 100 мг/л, то есть на порядок превышали верхнюю границу нормы [4]. Исследования, посвященные динамике изменения САА у больных ТБ в процессе проведения специфической химиотерапии, практически отсутствуют. De Groote M.A. et al. (2013) использовали высоко специфичную мультиплексную платформу SOMA скан для количественного определения 1030 белков в сыворотке 39 больных, у которых была диагностирована активная форма ТБ. Мониторинг белковых показателей проводили до начала и через 8 недель специфической терапии. Было показано, что С-РБ, САА, гаптоглобин и альфа-1 антитрипсин снижались к 8-й неделе практически у всех больных. Выраженность туберкулезного процесса (бактериовыделение, наличие полостей распада) отра-

жалась в виде более высоких показателях С-РБ и САА лишь у половины обследованных больных. Сравнение уровня интерлейкинов (ИНФ-γ, ФНО-α и ИЛ-1β) не выявило значимых колебаний их уровня в исследуемые сроки [23].

Одним из наиболее интересных лабораторных методов диагностики инфекции, появившихся в последние годы, является прокальцитонин (ПКТ), который, помимо клеток щитовидной железы, синтезируется нейроэндокринными клетками легкого, печени и в меньшей степени почек и моноцитами крови при действии на них ЛПС. Matera G. et al. [35] было показано, что молекула ПКТ имеет в своей пространственной структуре две инвагинации, которые способны связывать и инактивировать активность ЛПС из различных источников. Выработка ПКТ стимулируется различными провоспалительными цитокинами такими как ИЛ-6, ФНО-альфа, и они в свою очередь индуцируют продукцию мононуклеарами основных провоспалительных цитокинов IL-1β, TNFα и IL-8 [50]. Изучение уровня ПКТ при различных инфекционных заболеваниях выявило его значительное повышение у взрослых больных с различными инфекционными заболеваниями, в том числе сепсисом и септическим шоком, и у детей с бактериальным, но не вирусным менингитом [27, 51]. Уровень ПКТ сыворотки крови здоровых лиц, определенный у 410 добровольцев составил 12,7 нг/л (95% ДИ: 12,6–14,7 нг/л) и у 65 человек этого контингента был ниже чувствительности метода (≤ 5 нг/л) [38].

Многочисленными исследованиями показана потенциальная способность использования определения ПКТ для дифференциальной диагностики наличия и степени выраженности инфекционных процессов, септических состояний и острого респираторного дистресс-синдрома [50]. Показатели ПКТ были повышены у больных активным ТБ по сравнению со здоровым контролем, хотя его концентрация была значительно ниже, чем у больных сепсисом и септическим шоком [31, 34]. Также имеются данные об увеличении сывороточной концентрации ПКТ при ТБ легких у взрослых и детей и пневмониях, вызываемых кокковой флорой и паразитами, и снижении его уровня в результате успешной противотуберкулезной химиотерапии [31, 44, 55].

Таким образом, среди большого числа исследованных показателей клеточного иммунитета, цитокинов и хемокинов и белков острой фазы воспаления лишь немногие маркеры (CXCL-10 (IP-10), MIF и MIP-1, СРБ и САА) могут отображать положительную или отрицательную динамику течения туберкулезного процесса под влиянием противотуберкулезной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авербах М.М., Панова Л.В., Овсянкина Е.С.* Продукция фактора торможения миграции макрофагов и интерлейкина 8 у детей и подростков при распространенных формах туберкулеза легких // *Туберкулез и болезни легких.* 2015. – № 8. – С. 43–47, https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-8-43-47
2. *Авербах М.М., Панова Л.В., Губкина М.Ф.* Динамические изменения хемокина CXCL-10 (IP-10) у детей и подростков, больных различными формами туберкулеза органов дыхания // *Медицинская иммунология.* 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 279–286, https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-279-286
3. *Каминская Г.О., Келеберда С.Я., Ходжаева Р.А.* Информативность различных тестов при оценке туберкулезных изменений в легких // *Проблемы туберкулеза.* 1986. – № 1. – С. 50–54.
4. *Каминская Г.О., Абдулаев Р.Ю., Комиссарова О.Г.* Сывороточный амилоидный белок А у больных туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких.* 2012. – № 5. – С. 27–32.
5. *Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Потапенко Е.И., Якунова О.А., Довгалюк И.Ф.* Иммунологические показатели при различной активности туберкулезной инфекции у детей // *Медицинская иммунология.* 2014. – Т. 16, № 5. – С. 425–430, https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5
6. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 (ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение № 6. https://base.garant.ru/4179360/
7. *Ahmed M.I.M., Ntinginya N.E., Kibiki G., Mtafya B.A., Semvua H., Mpagama S., Mtabho C., Saathoff E., Held K., Loose R., Kroidl I., Chachage M., von Both U., Haule A., Mekota A.-M., Boeree M.J., Gillespie S.H., Hoelscher M., Heinrich N., Geldmacher C.* Phenotypic changes on Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells as surrogate markers for tuberculosis treatment efficacy. *Front. Immunol.,* 2018, vol. 9, p. 2247. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02247
8. *Almeida C.S., Abramo C., Alves C.C., Mazzoccoli L., Ferreira A.P., Teixeira H.C.* Anti-mycobacterial treatment reduces high plasma levels of CXC-chemokines detected in active tuberculosis by cytometric bead array. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.,* 2009, vol. 104, pp. 1039–1041. DOI: 10.1590/s0074–02762009000700018
9. *Akdis M., Alar A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Crameri R., Duan S.E.A.* Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF-a: Receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2016, vol. 138, pp. 984-1010. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
10. *Ameglio F., CasariniM., Capoluongo E., Mattia P., Puglisi G., Giosué S.* Post-treatment changes of six cytokines in active pulmonary tuberculosis: differences between patients with stable or increased fibrosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2005, vol. 9, pp. 98–104. PMID: 15675558
11. *Armand M., Chhor V., de Lauzanne A., El Khourouj V.G., Pédron B., Jeljeli M., Gressens P., Faye A., Sterkers G.* Cytokine responses to quantiferon peptides in pediatric tuberculosis: A pilot study. *J. Infect.*, 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.08.005

12. *Bai X-J., Li H., Yang Y., Zhang J., Liang Y., Wu X.* Cytokine and soluble adhesion molecule profiles and biomarkers for treatment monitoring in Re-treated smear-positive patients with pulmonary tuberculosis. *Cytokine,* 2018, vol. 108, pp. 9–16. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.009
13. *Baugh J.A., Donnelly S.C.* Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation. *J. Endocrinol.,* 2003, vol. 197, pp. 15–23. DOI: 10.1677/joe.0.1790015
14. *Beck J.S., Potts R.C., Kardjito T., Grange J.M.* T4 lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.,* 1985, vol. 60, pp. 49–54. PMID: 3874015
15. *Bloom B.R., Bennett B.* Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science,* 1966, vol. 153, pp. 80–82. DOI: 10.1126/science.153.3731.80
16. *Butz H., Rácz K., Hunyady L. Pato A.* Crosstalk between TGF-b signaling and the microRNA machinery. *Trends in Pharmacological Sciences.,* 2012, vol. 33, pp. 382–392. DOI: 10.1016/j.tips.2012.04.003
17. *Chowdhurya I.H., Ahmedb A.M., Choudhuria S., Sena A., Hazrac A., Pald N.K., Bhattacharyaa B., Baharb B.* Alteration of serum inflammatory cytokines in active pulmonary tuberculosis following anti-tuberculosis drug therapy. *Molecular Immunology,* 2014, vol. 62, pp. 159–168. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.002
18. *Clifford V., Zufferey C., Street A., Denholm J., Tebruegge M., Curtis N. et al.* Cytokines for monitoring anti-tuberculous therapy: A systematic review. *Tuberculosis,* 2015, vol. 95, pp. 217–228. DOI: 10.1016/j.tube.2015.01.003
19. *Cooper A.M., Khader S.A.* The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol. Rev.,* 2008, vol. 226, pp. 191–204. DOI: 10.1111/j.1600–065X.2008.00702.x
20. *Das R., Koo M., Bae Hoon Ki B., Jaco S., Yao S., Leng L., Levy R., Murchison C., Burman W., Moore C., Scheld W., David J., Kaplanc G., MacMickin J., Bucala R.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a critical mediator of the innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. *PNAS,* 2013, E2997–E3006. http://doi/10.1073/pnas.1301128110
21. *David J.R.* Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.,* 1966, vol. 56, pp.72–77. DOI: 10.1073/pnas.56.1.72
22. *De Beer F.C., Nel A.E., Qie R.P., Donald P.R., Strachan A.F.* Serum amyloid A protein and C-reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax*, 1984, vol. 39, pp. 196–200. DOI: 10.1136/thx.39.3.196
23. *De Groote M.A., Nahid P., Jarlsberg L., Johnson J.L., Weiner M., Muzanyi G., Janjic N., Sterling D.G., Ochsner U.A.* Elucidating novel serum biomarkers associated with pulmonary tuberculosis treatment. *PLOS One,* 2013, vol. 18, e61002. DOI: 10.1371/journal.pone.0061002
24. *Djoba J., Siawaya F., Beyers N., van Helden P., Walzl G.* Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology,* 2009, vol. 156, pp. 69–77. DOI: 10.1111/j.1365–2249.2009.03875.x
25. *Divangahi M.* The new paradigm of immunity to tuberculosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology,* 2013, vol. 783, pp. 103–120. DOI: 10.1007/978-1-4614-6111-1_6
26. *Ganter U., Arcone R., Toniatti C., Morrone G., Ciliberto G.* Dual control of C reactive protein gene expression by interleukin 1 and interleukin 6. *EMBO J.,* 1989, vol. 8, pp. 3773–3779. PMID: 2555173
27. *Gilbert D.N.* Role of procalcitonin in the management of infected patients in the intensive care unit. *Infect. Dis. Clin. N. Am.,* 2017, vol. 31, pp. 435–453. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.003
28. *Jacobs R., Tshehla E., Malherbe S., Kriel M., Loxton A.G., Stanley K., van der Spuy G., Walzl G., Chegou N.N.* Host biomarkers detected in saliva show promise as markers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis disease and monitoring of the response to tuberculosis treatment. *Cytokine,* 2016, vol. 81, pp. 50–56. http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.004
29. *Jang A.S., Park S.W., Ahn M.H., Park J.S., Kim D.J., Lee J.H., Park C.S.* Impact of circulating TGF- and IL-10 on T cell cytokines in patients with asthma and tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.,* 2006, vol. 21, pp. 30–34. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.1.30
30. *Jayaraman S., Haupt C., Gurs O.* Paradoxical effects of serum amyloid A on the lipoprotein oxidation suggest a new antioxidant function for SAA. *J. Lipid Res.,* 2016, vol. 57, pp. 2138–2149. DOI:10.1194/jlr.M071191
31. *Huang S.L., Lee H.C., Yu C.W., Chen H.C., Wang C.C., Wu J.W., Lee C.C.* Value of procalcitonin in differentiating pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2014, vol. 18, pp. 470–477. DOI: 10.5588/ijtld.13.0449
32. *Ke Z., Yuan L., Ma J., Zhang X., Guo Y., Xiong H.* IL-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: An updated meta-analysis. *Yonsei Med. J.,* 2015, vol. 56, pp.1274–1287. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1274
33. *Kellar K.L., Gehrke J., Weis S.E., Mahmutovic-Mayhew A., Davila B., Zajdowicz M.J., Scarborough R., LoBue P.A., Lardizabal A.A., Daley C.L., Reves R.R., Bernardo J., Campbel B.H., Whitworth W.C., Mazurek G.H.* Multiple cytokines are released when blood from patients with tuberculosis is stimulated with Mycobacterium tuberculosis antigens. *PLOS One,* 2011, vol. 6, e26545. DOI: 10.1371/journal.pone.0026545
34. *Kima J., Kimb S.E., Parkc B.S., Shinb K.J., Hab S.Y., Parkb J.S., Kimb S.E, Parkb K.M.* Procalcitonin as a diagnostic and prognostic factor for tuberculosis meningitis. *J. Clin. Neurol.,* 2016, vol. 12, pp. 332–339. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.332
35. *Matera G., Quirino A., Giancotti A., Pulicari M., Rametti L., Luz Rodríguez M., Liberto M.C., Foca A.* Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol.,* 2012, vol. 12, p. 68. DOI: 10.1186/1471-2180-12-68
36. *Mills K.H., McGuirk P.* Antigen-specific regulatory T cells – their induction and role in infection. *Semin. Immunol.,* 2004, vol. 16, pp. 107–117. DOI: 10.1016/j.smim.2003.12.006
37. *Monin L., Griffiths K.L., Slight S., Lin Y., Rangel-Moreno J., Khader S.A.* Immune requirements for protective Th17 recall responses to Mycobacterium tuber-

culosis challenge. *Mucosal Immunol.*, 2015, vol. 8, pp. 1099–1109. DOI:10.1038/mi.2014.136
38. *Morgenthaler N.G., Struck J., Fischer-Schulz C., Seidel-Mueller E., Beier W., Bergmann A.* Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin. Lab.*, 2002, vol. 48, pp. 263., PMID: 12071576
39. *Nikitina I.Y., Kondratuk N.A., Kosmiadi G.A., Amansahedov R.B., Vasilyeva I.A. et al.* Mtb-specific CD-27low CD4 T cells as markers of lung tissue destruction during pulmonary tuberculosis in humans. *PLOS One,* 2012, vol. 7, e43733. DOI: 10.1371/journal.pone.0043733
40. *Nikitina I.Y., Panteleev A.V., Kosmiadi G.A., Serdyuk Y.V., Nenasheva T.A., Nikolaev A.A., Gorelova L.A., Radaeva T.V., Kiseleva Y.Y., Bozhenko V.K., Lyadova I.V.* Th1, Th17, and Th1Th17 lymphocytes during tuberculosis: Th1 lymphocytes predominate and appear as low-differentiated CXCR3+CCR6+ cells in the blood and highly differentiated CXCR3+/2CCR62 cells in the lungs. *The Journal of Immunology,* 2018, vol. 200, pp. 2090–2103. DOI: 10.4049/jimmunol.1701424
41. *Nolan J.P., Mandy F.F.* Suspension array technology: new tools for gene and protein analysis. *Cell. Mol. Biol.*, 2001, vol. 47, pp. 1241–1256. PMID: 11838973
42. *Nolte M.A., van Olffen R.W., van Gisbergen K.P.J.M., van Lier R.A.W.* Timing and tuning of CD27–CD70 interactions: the impact of signal strength in setting the balance between adaptive responses and immunopathology. *Immunological Reviews.*, 2009, vol. 229, pp. 216–231. DOI: 10.1111/j.1600–065X.2009.00774.x
43. *Onwubalili J.K., Edwards A.J., Palmer L.* T4 lymphopenia in human tuberculosis. *Tubercle,* 1987, vol. 68, pp. 195–200. DOI: 10.1016/0041–3879 (87) 90055-9
44. *Osawa T., Watanabe M., Morimoto K., Okumura M., Yoshiyama T., Ogata H., Goto H., Kudoh S., Ohta K., Sasaki Y.* Serum Procalcitonin Levels Predict Mortality Risk in Patients With Pulmonary Tuberculosis: A single-center prospective observational study. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 222, pp. 1651–1654. DOI: 10.1093/infdis/jiaa275
45. *Rodrigues D.S.S., Medeiros E.A.S., Weckx L.Y., Bonnez W., Salomã R., Kallas E.G.* Immunophenotypic characterization of peripheral T lymphocytes in Mycobacterium tuberculosis infection and disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2002, vol. 128, pp. 149–154. DOI: 10.1046/j.1365–2249.2002.01809.x
46. *Sahiratmadja E., Alisjahbana B., de Boer T., Adnan I., Maya A., Danusantoso H., Nelwan R.H., Marzuki S., van der Meer J.W.M., van Crevel R., van de Vosse E., Ottenhoff T.H.M.* Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infection and Immunity,* 2007, vol. 75, pp. 820–829. DOI: 10.1128/IAI.00602-06
47. *Selvaraj P., Alagarasu K., Harishankar M., Vidyarani M., Rajeswari D.N., Narayanan P.R.* Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis. *Cytokine,* 2008, vol. 43, pp. 26–33. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.04.011
48. *Singhal M., Banavalikar J.N., Sharma S., Saha K.* Peripheral blood T lymphocyte subpopulations in patients with tuberculosis and the effect of chemotherapy. *Tubercle,* 1989, vol. 70, pp. 171–178. DOI: 10.1016/0041–3879 (89) 90047-0
49. *Slight S.R., Khader S.A.* Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.,* 2013, vol. 24, pp. 105–113. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.10.002
50. *Taylor R., Jones A., Kelly S., Simpson M., Mabey J.* A review of the value of procalcitonin as a marker of infection. *Cureus.*, 2017, vol. 9, e1148. DOI: 10.7759/cureus.1148
51. *Ugajin M., Miwa S., Shirai M., Ohba H., Eifuku T., Nakamura H., Suda T., Hayakawa H., Chida K.* Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp. 371–375. DOI: 10.1183/09031936.00011910
52. *Yanfeng Zhaoa Y., Yanga X., Zhanga X., Yuc Q., Zhaoc P., Wanga J., Duana C., Lia J., Johnson H., Fenga X., Zhanga H.* IP-10 and RANTES as biomarkers for pulmonary tuberculosis diagnosis and monitoring. *Tuberculosis,* 2018, vol. 111, pp. 45–53. https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.004
53. *Yoon C., Chaisson L.H., Patel S.M., Drain P.K., Wilson D., Cattamanchi A.* Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2017, vol. 21, pp. 1013–1019. DOI: 10.5588/ijtld.17.0078
54. *Yu Y., Zhang Y., Hu S., Dongdong J., Chen X., Liu H.* Different patterns of cytokines and chemokines combined with IFN-γ production reflect Mycobacterium tuberculosis infection and disease. *PLOS One,* 2012, vol. 7, e44944. DOI: 10.1371/journal.pone.0044944
55. *Velasco-Arnaiz E., Pérez E., Henares D., Fernández-López A., Valls A., Brotons P., Fortuny C., Noguera-Julian A.* Use of procalcitonin in the diagnosis of tuberculosis in infants and preschool children. *Eur. J. Pediatr.*, 2018, vol. 177, pp. 1377–1381. DOI: 10.1007/s00431-018-3099-9
56. *Verbon A., Juffermans N., Van Deventer S.J.N., Speelman H., Van Deutekom H., Van Der Poll T.* Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, vol. 115, pp. 110–113. DOI: 10.1046/j.1365–2249.1999.00783.x
57. *Wang X., Jiang J., Cao Z., Bingfen Y., Zhang J., Cheng X.* Diagnostic performance of multiplex cytokine and chemokine assay for tuberculosis. *Tuberculosis,* 2012, vol. 92, pp. 513–520. DOI: 10.1016/j.tube.2012.06.005
58. *Wang Yu., Shumansky K., Sin D.D., Man P., Akhabir L., Connett J.E., Nicholas Anthonisen R., Paré P.D., Sandford A.J., He J.Q.* Associations of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with C-reactive protein concentration and lung function decline in smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015, vol. 8, pp. 13125–13135. PMID: 26722511
59. *Winek J., Rowinska-Zakrzewska E., Demkow U., Szopinski J., Szolkowska M., Filewska M., Jagodzinski M., Roszkowski-Sliz K.* Interferon gamma production in the course of mycobacterium tuberculosis infection. *Jour. Physiol. Pharmacol.*, 2008, vol. 59, pp. 751–759. PMID: 19218702

REFERENCES

1. *Averbakh M.M., Panova L.V., Ovsyankina E.S.* Production of macrophage migration inhibitory factor and interleukin 8 in children and adolescents with advanced pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 43–47. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-8-43-47
2. *Averbakh M.M., Panova L.V., Gubkina M.F.* Dynamic alterations of chemokine CXCL-10 (IP-10) in children and adolescents with different types of pulmonary TB. *Meditsinskaya immunologiya*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 279–286. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-279-286
3. *Kaminskaya G.O., Keleberda S.Ya., Khodzhaeva R.A.* Informativity of different tests in assessing tuberculous changes in the lungs. *Problems of Tuberculosis*, 1986, no. 1, pp. 50–54. (In Russ.)
4. *Kaminskaya G.O., Komissarova O.G.* Serum amyloid protein A in patients with pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 5, pp. 27–32. (In Russ.)
5. *Korneva N.V., Starshinova A.A., Ovchinnikova Yu.E., Potapenko E.I., Yakunova O.A., Dovgalyuk I.F.* Immunological parameters in different levels of TB infection activity in children. *Meditsinskaya immunologiya*, 2014, vol. 16, no. 5, pp. 425–430. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5
6. On improvement of TB control measures in the Russian Federation. Order no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003. Annex no. 6. (In Russ.) https://base.garant.ru/4179360/
7. *Ahmed M.I.M., Ntinginya N.E., Kibiki G., Mtafya B.A., Semvua H., Mpagama S., Mtabho C., Saathoff E., Held K., Loose R., Kroidl I., Chachage M., von Both U., Haule A., Mekota A.-M., Boeree M.J., Gillespie S.H., Hoelscher M., Heinrich N., Geldmacher C.* Phenotypic changes on Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells as surrogate markers for tuberculosis treatment efficacy. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, p. 2247. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02247
8. *Almeida C.S., Abramo C., Alves C.C., Mazzoccoli L., Ferreira A.P., Teixeira H.C.* Anti-mycobacterial treatment reduces high plasma levels of CXC-chemokines detected in active tuberculosis by cytometric bead array. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 2009, vol. 104, pp. 1039–1041. DOI: 10.1590/s0074–02762009000700018
9. *Akdis M., Alar A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Crameri R., Duan S.E.A.* Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF-a: Receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 138, pp. 984–1010. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
10. *Ameglio F., CasariniM., Capoluongo E., Mattia P., Puglisi G., Giosué S.* Post-treatment changes of six cytokines in active pulmonary tuberculosis: differences between patients with stable or increased fibrosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, pp. 98–104. PMID: 15675558
11. *Armand M., Chhor V., de Lauzanne A., El Khourouj V.G., Pédron B., Jeljeli M., Gressens P., Faye A., Sterkers G.* Cytokine responses to quantiferon peptides in pediatric tuberculosis: A pilot study. *J. Infect.*, 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.08.005
12. *Bai X-J., Li H., Yang Y., Zhang J., Liang Y., Wu X.* Cytokine and soluble adhesion molecule profiles and biomarkers for treatment monitoring in Re-treated smear-positive patients with pulmonary tuberculosis. *Cytokine,* 2018, vol. 108, pp. 9–16. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.009
13. *Baugh J.A., Donnelly S.C.* Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation. *J. Endocrinol.,* 2003, vol. 197, pp. 15–23. DOI: 10.1677/joe.0.1790015
14. *Beck J.S., Potts R.C., Kardjito T., Grange J.M.* T4 lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.,* 1985, vol. 60, pp. 49–54. PMID: 3874015
15. *Bloom B.R., Bennett B.* Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science,* 1966, vol. 153, pp. 80–82. DOI: 10.1126/science.153.3731.80
16. *Butz H., Ra´cz K., Hunyady L. Pato A.* Crosstalk between TGF-b signaling and the microRNA machinery. *Trends in Pharmacological Sciences.,* 2012, vol. 33, pp. 382–392. DOI: 10.1016/j.tips.2012.04.003
17. *Chowdhurya I.H., Ahmedb A.M., Choudhuria S., Sena A., Hazrac A., Pald N.K., Bhattacharyaa B., Baharb B.* Alteration of serum inflammatory cytokines in active pulmonary tuberculosis following anti-tuberculosis drug therapy. *Molecular Immunology,* 2014, vol. 62, pp. 159–168. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.002
18. *Clifford V., Zufferey C., Street A., Denholm J., Tebruegge M., Curtis N. et al.* Cytokines for monitoring anti-tuberculous therapy: A systematic review. *Tuberculosis,* 2015, vol. 95, pp. 217–228. DOI: 10.1016/j.tube.2015.01.003
19. *Cooper A.M., Khader S.A.* The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol. Rev.,* 2008, vol. 226, pp. 191–204. DOI: 10.1111/j.1600–065X.2008.00702.x
20. *Das R., Koo M., Bae Hoon Ki B., Jaco S., Yao S., Leng L., Levy R., Murchison C., Burman W., Moore C., Scheld W., David J., Kaplanc G., MacMickin J., Bucala R.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a critical mediator of the innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. *PNAS,* 2013, E2997–E3006. http://doi/10.1073/pnas.1301128110
21. *David J.R.* Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.,* 1966, vol. 56, pp.72–77. DOI: 10.1073/pnas.56.1.72
22. *De Beer F.C., Nel A.E., Qie R.P., Donald P.R., Strachan A.F.* Serum amyloid A protein and C-reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax,* 1984, vol. 39, pp. 196–200. DOI: 10.1136/thx.39.3.196
23. *De Groote M.A., Nahid P., Jarlsberg L., Johnson J.L., Weiner M., Muzanyi G., Janjic N., Sterling D.G., Ochsner U.A.* Elucidating novel serum biomarkers associated with pulmonary tuberculosis treatment. *PLOS One,* 2013, vol. 18, e61002. DOI: 10.1371/journal.pone.0061002
24. *Djoba J., Siawaya F., Beyers N., van Helden P., Walzl G.* Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology,* 2009, vol. 156, pp. 69–77. DOI: 10.1111/j.1365–2249.2009.03875.x

25. *Divangahi M*. The new paradigm of immunity to tuberculosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology,* 2013, vol. 783, pp. 103–120. DOI: 10.1007/978-1-4614-6111-1_6
26. *Ganter U., Arcone R., Toniatti C., Morrone G., Ciliberto G*. Dual control of C reactive protein gene expression by interleukin 1 and interleukin 6. *EMBO J.,* 1989, vol. 8, pp. 3773–3779. PMID: 2555173
27. *Gilbert D.N*. Role of procalcitonin in the management of infected patients in the intensive care unit. *Infect. Dis. Clin. N. Am.,* 2017, vol. 31, pp. 435–453. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.003
28. *Jacobs R., Tshehla E., Malherbe S., Kriel M., Loxton A.G., Stanley K., van der Spuy G., Walzl G., Chegou N.N*. Host biomarkers detected in saliva show promise as markers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis disease and monitoring of the response to tuberculosis treatment. *Cytokine,* 2016, vol. 81, pp. 50–56. http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.004
29. *Jang A.S., Park S.W., Ahn M.H., Park J.S., Kim D.J., Lee J.H., Park C.S*. Impact of circulating TGF- and IL-10 on T cell cytokines in patients with asthma and tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.,* 2006, vol. 21, pp. 30–34. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.1.30
30. *Jayaraman S., Haupt C., Gurs O*. Paradoxical effects of serum amyloid A on the lipoprotein oxidation suggest a new antioxidant function for SAA. *J. Lipid Res.,* 2016, vol. 57, pp. 2138–2149. DOI:10.1194/jlr.M071191
31. *Huang S.L., Lee H.C., Yu C.W., Chen H.C., Wang C.C., Wu J.W., Lee C.C*. Value of procalcitonin in differentiating pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2014, vol. 18, pp. 470–477. DOI: 10.5588/ijtld.13.0449
32. *Ke Z., Yuan L., Ma J., Zhang X., Guo Y., Xiong H*. IL-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: An updated meta-analysis. *Yonsei Med. J.,* 2015, vol. 56, pp.1274–1287. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1274
33. *Kellar K.L., Gehrke J., Weis S.E., Mahmutovic-Mayhew A., Davila B., Zajdowicz M.J., Scarborough R., LoBue P.A., Lardizabal A.A., Daley C.L., Reves R.R., Bernardo J., Campbel B.H., Whitworth W.C., Mazurek G.H*. Multiple cytokines are released when blood from patients with tuberculosis is stimulated with Mycobacterium tuberculosis antigens. *PLOS One,* 2011, vol. 6, e26545. DOI: 10.1371/journal.pone.0026545
34. *Kima J., Kimb S.E., Parkc B.S., Shinb K.J., Hab S.Y., Parkb J.S., Kimb S.E, Parkb K.M*. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic factor for tuberculosis meningitis. *J. Clin. Neurol.,* 2016, vol. 12, pp. 332–339. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.332
35. *Matera G., Quirino A., Giancotti A., Pulicari M., Rametti L., Luz Rodríguez M., Liberto M.C., Foca A*. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol.,* 2012, vol. 12, p. 68. DOI: 10.1186/1471-2180-12-68
36. *Mills K.H., McGuirk P*. Antigen-specific regulatory T cells – their induction and role in infection. *Semin. Immunol.,* 2004, vol. 16, pp. 107–117. DOI: 10.1016/j.smim.2003.12.006
37. *Monin L., Griffiths K.L., Slight S., Lin Y., Rangel-Moreno J., Khader S.A*. Immune requirements for protective Th17 recall responses to Mycobacterium tuberculosis challenge. *Mucosal Immunol.,* 2015, vol. 8, pp. 1099–1109. DOI: 10.1038/mi.2014.136
38. *Morgenthaler N.G., Struck J., Fischer-Schulz C., Seidel-Mueller E., Beier W., Bergmann A*. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin. Lab.*, 2002, vol. 48, pp. 263., PMID: 12071576
39. *Nikitina I.Y., Kondratuk N.A., Kosmiadi G.A., Amansahedov R.B., Vasilyeva I.A. et al*. Mtb-specific CD-27low CD4 T cells as markers of lung tissue destruction during pulmonary tuberculosis in humans. *PLOS One,* 2012, vol. 7, e43733. DOI: 10.1371/journal.pone.0043733
40. *Nikitina I.Y., Panteleev A.V., Kosmiadi G.A., Serdyuk Y.V., Nenasheva T.A., Nikolaev A.A., Gorelova L.A., Radaeva T.V., Kiseleva Y.Y., Bozhenko V.K., Lyadova I.V*. Th1, Th17, and Th1Th17 lymphocytes during tuberculosis: Th1 lymphocytes predominate and appear as low-differentiated CXCR3+CCR6+ cells in the blood and highly differentiated CXCR3+/2CCR62 cells in the lungs. *The Journal of Immunology,* 2018, vol. 200, pp. 2090–2103. DOI: 10.4049/jimmunol.1701424
41. *Nolan J.P., Mandy F.F*. Suspension array technology: new tools for gene and protein analysis. *Cell. Mol. Biol.,* 2001, vol. 47, pp. 1241–1256. PMID: 11838973
42. *Nolte M.A., van Olffen R.W., van Gisbergen K.P.J.M., van Lier R.A.W*. Timing and tuning of CD27–CD70 interactions: the impact of signal strength in setting the balance between adaptive responses and immunopathology. *Immunological Reviews.,* 2009, vol. 229, pp. 216–231. DOI: 10.1111/j.1600–065X.2009.00774.x
43. *Onwubalili J.K., Edwards A.J., Palmer L.* T4 lymphopenia in human tuberculosis. *Tubercle,* 1987, vol. 68, pp. 195–200. DOI: 10.1016/0041–3879 (87) 90055-9
44. *Osawa T., Watanabe M., Morimoto K., Okumura M., Yoshiyama T., Ogata H., Goto H., Kudoh S., Ohta K., Sasaki Y.* Serum Procalcitonin Levels Predict Mortality Risk in Patients With Pulmonary Tuberculosis: A single-center prospective observational study. *J. Infect. Dis.,* 2020, vol. 222, pp. 1651–1654. DOI:10.1093/infdis/jiaa275
45. *Rodrigues D.S.S., Medeiros E.A.S., Weckx L.Y., Bonnez W., Salomã R., Kallas E.G*. Immunophenotypic characterization of peripheral T lymphocytes in Mycobacterium tuberculosis infection and disease. *Clin. Exp. Immunol.,* 2002, vol. 128, pp. 149–154. DOI: 10.1046/j.1365–2249.2002.01809.x
46. *Sahiratmadja E., Alisjahbana B., de Boer T., Adnan I., Maya A., Danusantoso H., Nelwan R.H., Marzuki S., van der Meer J.W.M., van Crevel R., van de Vosse E., Ottenhoff T.H.M.*. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infection and Immunity,* 2007, vol. 75, pp. 820–829. DOI: 10.1128/IAI.00602-06
47. *Selvaraj P., Alagarasu K., Harishankar M., Vidyarani M., Rajeswari D.N., Narayanan P.R*. Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis. *Cytokine,* 2008, vol. 43, pp. 26–33. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.04.011
48. *Singhal M., Banavalikar J.N., Sharma S., Saha K*. Peripheral blood T lymphocyte subpopulations in patients with tuberculosis and the effect of che-

motherapy. *Tubercle,* 1989, vol. 70, pp. 171–178. DOI:10.1016/0041–3879 (89) 90047-0
49. *Slight S.R., Khader S.A.* Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.,* 2013, vol. 24, pp. 105–113. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.10.002
50. *Taylor R., Jones A., Kelly S., Simpson M., Mabey J.* A review of the value of procalcitonin as a marker of infection. *Cureus.,* 2017, vol. 9, e1148. DOI: 10.7759/cureus.1148
51. *Ugajin M., Miwa S., Shirai M., Ohba H., Eifuku T., Nakamura H., Suda T., Hayakawa H., Chida K.* Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.,* 2011, vol. 37, pp. 371–375. DOI: 10.1183/09031936.00011910
52. *Yanfeng Zhaoa Y., Yanga X., Zhanga X., Yuc Q., Zhaoc P., Wanga J., Duana C., Lia J., Johnson H., Fenga X., Zhanga H.* IP-10 and RANTES as biomarkers for pulmonary tuberculosis diagnosis and monitoring. *Tuberculosis,* 2018, vol. 111, pp. 45–53. https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.004
53. *Yoon C., Chaisson L.H., Patel S.M., Drain P.K., Wilson D., Cattamanchi A.* Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.,* 2017, vol. 21, pp. 1013–1019. DOI: 10.5588/ijtld.17.0078
54. *Yu Y., Zhang Y., Hu S., Dongdong J., Chen X., Liu H.* Different patterns of cytokines and chemokines combined with IFN-γ production reflect Mycobacterium tuberculosis infection and disease. *PLOS One,* 2012, vol. 7, e44944. DOI: 10.1371/journal.pone.0044944
55. *Velasco-Arnaiz E., Pérez E., Henares D., Fernández-López A., Valls A., Brotons P., Fortuny C., Noguera-Julian A.* Use of procalcitonin in the diagnosis of tuberculosis in infants and preschool children. *Eur. J. Pediatr.,* 2018, vol. 177, pp. 1377–1381. DOI: 10.1007/s00431-018-3099-9
56. *Verbon A., Juffermans N., Van Deventer S.J.N., Speelman H., Van Deutekom H., Van Der Poll T.* Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin. Exp. Immunol.,* 1999, vol. 115, pp. 110–113, DOI: 10.1046/j.1365–2249.1999.00783.x
57. *Wang X., Jiang J., Cao Z., Bingfen Y., Zhang J., Cheng X.* Diagnostic performance of multiplex cytokine and chemokine assay for tuberculosis. *Tuberculosis,* 2012, vol. 92, pp. 513–520. DOI: 10.1016/j.tube.2012.06.005
58. *Wang Yu., Shumansky K., Sin D.D., Man P., Akhabir L., Connett J.E., Nicholas Anthonisen R., Paré P.D., Sandford A.J., He J.Q.* Associations of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with C-reactive protein concentration and lung function decline in smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.,* 2015, vol. 8, pp. 13125–13135. PMID: 26722511
59. *Winek J., Rowinska-Zakrzewska E., Demkow U., Szopinski J., Szolkowska M., Filewska M., Jagodzinski M., Roszkowski-Sliz K.* Interferon gamma production in the course of mycobacterium tuberculosis infection. *Jour. Physiol. Pharmacol.,* 2008, vol. 59, pp. 751–759. PMID: 19218702

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Авербах Михаил Михайлович (мл) – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел иммунологии
Тел.: +7 (916) 062-30-36
E-mail: amm50@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Mikhail M. Averbakh (*Jnr*), Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher, Immunology Department
Tel.: +7 (916) 062-30-36
E-mail: amm50@mail.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 3, с. 19–29

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

© 2021 г. Комиссарова О.Г.[1, 2], Шорохова В.А.[1], Абдуллаев Р.Ю.[1]

[1] *ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия*
[2] *ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Россия*

Поступила 11.02.2021

В обзоре приведены данные о кишечной микробиоте и ее функции в организме человека. Также рассмотрены актуальные аспекты терминологии и клиники нарушений кишечного микробиоценоза. Представлены данные о патогенетической связи состояния кишечного микробиоценоза и туберкулеза (ТБ). Приведены данные литературы о роли нарушений кишечной микробиоты в развитии и исходах ТБ легких.

Ключевые слова: туберкулез, кишечная микробиота, дисбактериоз, микобактерии туберкулеза, лечение.

Работа выполнена в рамках НИР № 0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

DOI: 10.7868/S258766782103002X

GUT MICROBIOTA STATUS IN TUBERCULOSIS

Komissarova O.G.[1, 2], Shorokhova V.A.[1], Abdullaev R.Yu.[1]

[1] *Central TB Research Institute, Moscow, Russia*
[2] *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Submitted as of 11.02.2021

The review provides data on gut microbiota and its functions in the human organism. It also elucidates relevant issues of terminology and clinical manifestations of intestinal microbiocenosis disorders. Data on pathogenetic relations between intestinal microbiocenosis and TB are provided. Literature data on the role of gut microbiota disorders in the development and outcomes of pulmonary TB are reviewed.

Keywords: TB, gut microbiota, dysbiosis, Mycobacterium tuberculosis, treatment.

The article was prepared in the framework of scientific research no. 0515-2015-0020: "Modern approaches to diagnosis, epidemiology and treatment of drug resistant pulmonary TB, including TB associated with HIV infection or diabetes mellitus".

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ТБ продолжает оставаться одной из наиболее распространенных инфекций в мире и представляет огромную опасность для здоровья населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. показатель заболеваемости ТБ в мире остается на сравнительно стабильном уровне по отношению к 2018 г. и составляет 9,96 млн новых случаев заболевания в год [33]. Число умерших от ТБ в 2019 г. в мире составило 1 408 000 человек. Из них 208 000 человек – больные ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [33].

В Российской Федерации показатель общей заболеваемости ТБ в 2019 г. составил 41,2 на 100 000 населения, а смертности – 5,2 на 100 000 населения [20]. Несмотря на улучшение эпидемической ситуации по ТБ в мире и в России положение остается напряженным. Связано это в том числе с увеличением числа случаев с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [20, 26].

К росту распространения штаммов МБТ с МЛУ/ШЛУ возбудителя приводят такие факторы, как многолетнее и неадекватное применение противотуберкулезных препаратов (ПТП), недостаточность питания, низкий уровень жизни и приверженности к лечению, формирование генетических мутаций, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительная организация лечения, отсутствие контроля за приемом ПТП, недостаточность мер инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях [2, 9].

По данным ВОЗ, в 2019 г. в мире зарегистрировано 465 000 больных ТБ с устойчивостью МБТ к рифампицину (РУ), 78% из них составили больные с МЛУ МБТ [33]. В Российской Федерации в 2019 г. было зарегистрировано 36 286 больных ТБ с МЛУ МБТ [20].

Одной из причин распространенности МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ является низкая эффективность лечения больных лекарственно устойчивым туберкулезом. По данным ВОЗ, в 2019 г. эффективность лечения этой категории пациентов в мире в среднем составила 57% [33], в России – 54% [20]. Наряду с другими факторами, важная причиной низкой эффективности является высокая частота возникновения нежелательных явлений на фоне приема ПТП [9, 20]. Одной из наиболее часто встречающихся побочных реакций (ПР) на ПТП у больных ТБ легких является нарушение состояния кишечной микрофлоры [23, 28, 32, 39].

Результаты первых исследований бактерий кишечника описаны более 300 лет назад в работах Антони ван Левенгука, а в последствии Л. Пастера, Р. Коха и И.И. Мечникова. В настоящее время проблеме взаимосвязи кишечной микрофлоры и различных заболеваний уделяется большое внимание [4, 14]. Связано это в первую очередь с появлением и распространением современных, инновационных и более точных методов диагностики состояния кишечной микрофлоры. На сегодняшний день в литературе имеются новые данные, касающихся состояния кишечной микрофлоры и роли ее нарушений в развитии и течении соматических и инфекционных заболеваний человека [10, 12, 14, 28].

Прежде всего, прогресс в понимании микробного сообщества человека стал возможным благодаря исследованиям в области состава генома и функции микрофлоры.

Для обозначения коллективных геномов микробных популяций человека в 2001 г. было внедрено понятие «микробиом». Под микробиомом подразумевают совокупность генов микроорганизмов в организме. Микробиом человека включает в себя экологическое сообщество микроорганизмов (комменсализм, мутуализм, паразитизм), заселяющих организм человека [1, 8, 10, 12, 48].

Значительный прогресс в области изучения микробиома кишечника стал возможным благодаря внедрению метода секвенирования генов. Эти исследования раскрыли перспективы для обнаружения некультивируемых бактерий, и уже сегодня значительно продвинули понимание микробиома человека. Для исследования микробиома человека были созданы два крупных консорциума: HMP (Human Microbiome Project) в США и MetaHIT (Metagenome of Human Intestinal Tract) в Европе. В 2008 г. Национальным институтом здоровья США был запущен глобальный проект «Микробиом человека», ставивший своей целью расшифровку набора последовательностей генома микроорганизмов и изучение взаимосвязи между болезнью и изменениями в микробиоме человека. Параллельно была инициирована программа MetaHIT, продолжающаяся до настоящего времени, целью которой является «создать взаимодействия между генами микробиоты кишечника человека у здоровых и больных» [14, 48].

Для характеристики популяции микроорганизмов отдельных органов и систем (кишечник, кожа, плацента, грудное молоко и т.д.), генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории используется термин микробиота [10, 14, 43, 49].

Микробиота человека представляет собой совокупность множества видов микроорганизмов. К настоящему времени уже известно, что микрофлора человека по количеству клеток на порядок (10^{14}) выше количества собственных клеток макроорганизма (10^{13}). На сегодняшний день обнаружены более 50 родов и 1000 видов микроорганизмов в организме человека, которые включают более 3 млн генов, что превосходит суммарный геном человека в 150 раз [4, 12, 14].

Для характеристики кишечной микрофлоры у здорового человека используется термин «нормофлора». Этот термин применим по отношению к такому качественному и количественному составу микробиоты, который поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма [14].

В состав нормальной микрофлоры (микробиоты) человека входят микроорганизмы, постоянно присутствующие в кишечнике человека (облигатные возбудители). К ним относятся грамположительные (бифидобактерии, лактобактерии, эубактерии, пептострептококки

и клостридии) и грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии (бактероиды, фузобактерии, вейлонеллы) [10, 21, 43].

Другая составляющая нормальной микрофлоры называется транзиторная (аллохтонная). Эти микроорганизмы поступают из внешней среды и неспособны к длительному существованию в здоровом организме. Их качественный и количественный состав время от времени меняется. К ним относятся *Enterobacteriaceae* (условно-патогенные грамотрицательные эшерихии, клебсиеллы, протеи, энтеробактеры, цитробактеры), стафилококки, стрептококки, бациллы и др. [10, 16, 21].

Микроорганизмы могут находиться в просвете кишечника (полостная микрофлора) и в пристеночной слизи (пристеночная, мукозная микрофлора) [10].

По типу метаболизма различают протеолитические бактерии, осуществляющие гидролиз белков (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии) и сахаролитические (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки), получающие энергию из углеводов [18].

Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и осуществляет множество важных для организма человека функций. Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является ее участие в создании колонизационной резистентности (сопротивляемость, устойчивость к заселению посторонней микрофлорой). Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ – бактерицинов, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [1, 4, 14, 29, 31, 49].

Не менее важной функцией кишечной микрофлоры является ее пищеварительная функция, которая реализуется за счет как регуляции функций кишечника, так и непосредственной утилизации питательных субстратов. Конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке, в норме осуществляется облигатной микрофлорой. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой [4, 10, 14].

Кишечная микрофлора также выполняет детоксикационную и антиканцерогенную функцию. Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов [4, 10, 14].

Еще одна функция кишечной микробиоты – синтетическая. Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы B, C, K, фолиевой, никотиновой кислоты. Только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов (стероидов) и биологически активных веществ, в том числе короткоцепочечных жирных кислот, бактерицидов, антиоксидантов, нейротрансмиттеров лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и центральной нервной системы. К настоящему времени известно более 25 000 биологически активных метаболитов кишечной микробиоты [1, 4, 11].

Участие в регуляции иммунного ответа является еще одной важной функцией кишечной микробиоты. Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, называемой GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Поэтому кишечник можно рассматривать как самый большой иммунный орган человека. Микрофлора кишечника тесно взаимодействует с компонентами иммунной системы и участвует в развитии и нормальном функционировании как адаптивного, так и врожденного иммунитета [4, 14, 45, 47].

Микробиота кишечника является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза (генетическая функция). В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [4, 14].

Газовый состав кишечника зависит от жизнедеятельности бактерий в нем и локализации в различных его сегментах (регуляция газового состава кишечника). Наиболее активно эти процессы происходят в толстом кишечнике. В газовый состав кишечника входят азот, кислород, метан, водород, скатол, индол и др. Образование их происходит за счет бактериального метаболического процесса. А удаляются газы путем сорбации в крови и выдыхания через легкие, так же через отрыжку и др. Благодаря регуляции

кишечником газового состава в нем не происходят функциональные нарушения [1, 4, 14].

И наконец, кишечная микробиота участвует в регуляции водно-солевого баланса, а также оказывает морфокинетическое действие (влияние на структуру слизистой оболочки кишечника, поддержание морфологического и функционального состояния желез, эпителиальных клеток [1, 4, 14].

Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и любые изменения в окружающей среде [4, 10].

Поступающие в организм чужеродные вещества – ксенобиотики (в том числе фармакобиотики), неорганические и органические токсины и прочие могут не только привести к развитию дисбаланса кишечной микрофлоры (дисбактериоз), но и вызвать генетические изменения составляющих ее микроорганизмов с формированием так называемых патобионтов – индигенных микроорганизмов с новыми биологическими свойствами [12, 28, 30, 34, 44].

Согласно отраслевому стандарту под термином «дисбактериоз кишечника» понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств» [5].

Коррекция дисбиотических нарушений достигается с помощью управляемого микробиоценоза – традиционными обязательными диетическими мерами, деконтаминацией патогенной или условно-патогенной микрофлоры антисептиками или невсасывающимися антибиотиками, биотической терапией про-, пре- и метабиотиками, а также широко изучаемой сейчас внутрикишечной трансплантацией живой донорской микробиоты [1, 4, 12].

В литературе имеются данные о том, что дисбиотические расстройства являются патогенетическими звеньями ряда заболеваний: онкологических (рак толстой кишки), кишечных (болезнь Крона и язвенный колит), метаболических (ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулиннезависимый сахарный диабет), сердечно-сосудистых (атеросклероз), психических (аутизм, депрессия), сомато-психоневрологических заболеваний, синдрома раздраженной кишки, висцеральной боли, депрессии, тревоги, навязчивых состояний, ревматической полимиалгии, аутоиммунных и аллергических заболеваний и др. [6, 17, 27, 36, 38, 46].

На сегодняшний день в литературе появился определенный объем экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об изменении состояния кишечной микрофлоры при ТБ, а также о влиянии противотуберкулезной терапии на состав микробиома кишечника.

В настоящее время считается, что состояние кишечной микробиоты наряду с другими факторами (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, недоедание и дефицит генов, кодирующих интерферон-гамма (ИФН-γ) является фактором риска развития ТБ [32, 33]. По данным ряда авторов, дисбиоз кишечника вызывает нарушения иммунной защиты от туберкулезной инфекции, что приводит к повышенной восприимчивости ТБ или рецидивированию туберкулезного процесса [31, 32]. По данным Hu Y. et al. (2019), у больных ТБ наблюдалось снижение разнообразия микробиома кишечника. Однако эти изменения были минимальными и относились к роду *Bacteroides*. В процессе лечения ПТП, напротив, многие виды из рода *Bacteroides* увеличились, а популяция *Clostridiales* значительно сократилась [35]. Wipperman M.F. et al. (2017) в своем исследовании не обнаружили достоверных различий в составе кишечной микробиоты у больных ТБ и здоровых лиц [50]. Вместе с тем авторы обнаружили, что кишечная микробиота у больных, получавших ПТП, существенно отличается от латентно инфицированных и здоровых лиц. У леченных ПТП больных в кишечной микробиоте наблюдалось увеличение *Erysipelatoclostridium, Fusobacterium* и *Prevotella,* а также снижение *Bifdobacterium, Lactobacillus, Blautia, Coprococcus* и *Ruminococcus*. Кроме того, авторы обнаружили, что лечение ТБ оказывает длительное влияние на состав микробиома кишечника. По данным авторов, после более чем 1 года прекращения лечения у лиц, излеченных от ТБ, нарушение кишечного микробиома сохранялось [50].

Namasivayam S. et al. (2017) в эксперименте показали, что заражение мышей штаммом МБТ H37Rv вызывало отчетливые изменения в разнообразии кишечного микробиома, особенно в отряде *Clostridiales* [40].

Luo M. et al. (2017) при исследовании состава микробиома кишечника у больных с рецидивами ТБ, наблюдали снижение уровня родов *Bacteroidetes, Lachnospira* и *Prevotella*, а также увеличение количества рода *Actinobacteria* и *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми. Авторы обосновали, что сохранение нормального и сбалансированного состава микробиома

кишечника может сыграть решающую роль в профилактике рецидива ТБ [39].

В своей работе Khan N. et al. (2019) попытались ответить на вопрос, почему иммунная система хозяина не может обеспечить постоянную защиту от МБТ, несмотря на длительное лечение ПТП [37]. В эксперименте на мышах авторы обнаружили, что лечение мышей комбинацией изониазида и пиразинамида или только рифампицином значительно изменяет микробиом кишечника. Так лечение комбинацией изониазида и пиразинамида увеличило количество *Bacteroidetes* и различных кластеров *Clostridiales*. Лечение только рифампицином сопровождалось снижением уровня популяции *Firmicutes* и увеличением содержания *Verrucomicrobia*. Авторы обнаружили, что дисбактериоз в микробиоме кишечника, возникший в результате лечения этих мышей изониазидом/пиразинамидом, привел к увеличению нагрузки МБТ. Интерес представлял тот факт, что этот эффект нивелировался трансплантацией фекального микробиома от необработанных мышей. Авторы также обнаружили, что альвеолярные макрофаги у животных, получавших изониазид/пиразинамид обладают дефектной бактерицидной активностью (снижались интенсивность базального дыхания и выработка АТФ, продукция интерлейкина 1-β и фактора некроза опухоли-α, а также экспрессия основного комплекса гистосовместимости II класса). Еще одним интересным открытием этого исследования стало то, что перенос альвеолярных макрофагов от животных, инфицированных МБТ и получавших изониазид/пиразинамид, к инфицированным МБТ мышам значительно увеличивал у мышей-реципиентов нагрузку МБТ. На основе полученных данных авторы пришли к заключению, что баланс в составе микробиома кишечника жизненно важен для поддержания альвеолярного макрофагального ответа против МБТ, поскольку метаболиты кишечной микрофлоры оказывают ощутимое влияние на альвеолярные макрофаги, участвуя в регуляции их бактерицидной активности.

По данным Dorrestein P.C. et al. (2014), высвобождение метаболитов разными видами микробиома кишечника, а не прямая связь между бактериями кишечника и иммунными клетками с большей вероятностью модулирует иммунную защиту хозяина во время болезни [30].

Было установлено, что помимо обеспечения сигналов для иммунных клеток, эти метаболиты также оказывают прямое микробицидное действие на патогенные микроорганизмы. Например, кишечная микробиота *Clostridium sporogenes* производит индол-3-пропионовую кислоту, которая снижает уровень триптофана в МБТ и нагрузку МБТ на мышиной модели [41, 42].

Было показано, что специфические виды микробиоты кишечника индуцируют различные цитокиновые реакции, которые могут влиять на патогенез заболевания или патологию [45].

Luo M. et al. (2017) обнаружили корреляционные связи между изменениями в составе кишечной флоры и количеством CD4+ клеток, которые являются основными клетками адаптивного иммунного ответа [39]. Так, по данным авторов, у больных с впервые выявленным ТБ уровень *Prevotella* в составе кишечной микробиоты тесно и положительно коррелировал с количеством CD4+ клеток. В то же время у больных с рецидивами ТБ между уровнем *Prevotella* и количеством CD4+ клеток наблюдалась отрицательная связь. Авторы также изучали различия в бактериальных сообществах кишечника у впервые выявленных больных ТБ, у пациентов с рецидивами ТБ и у здоровых (контрольная группа) [39]. Наиболее выраженные изменения микробиоты кишечника обнаружили у больных с рецидивами ТБ легких по сравнению со здоровым контролем. Было установлено, что в кишечной микробиоте у этой категории пациентов уровни *Actinobacteria* и *Proteobacteria,* содержащие множество патогенных видов, были значительно повышены. В то же время уровень *Bacteroidetes,* содержащий разновидность полезных комменсальных организмов, был снижен как у больных с рецидивами ТБ легких, так и у пациентов с впервые выявленным ТБ легких по сравнению со здоровыми.

Линева З.Е. и соавторы (2013) проводили бактериологические исследования фекалий у 500 больных с различными клиническими формами легочного ТБ и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и выявили существенные изменения в составе микрофлоры кишечника уже в первые месяцы лечения абсолютного большинства (88,0–92,0%) обследуемых больных [13]. Стойкие патологические сдвиги в микроэкологии кишечника наблюдались после 2–3 месяцев химиотерапии, характеризующиеся изменением общего числа типичных кишечных палочек, наличием лактозонегативных эшерихий, появлением гемолитических кишечных палочек, дефицитом основных представителей микробного биоценоза – бифидобактерий, увеличением количества гнилостных, гноеродных видов бактерий, грибков. Авторы установили прямую связь между выраженностью дисбактериоза в кишечнике и продолжительностью проводимой противотуберкулезной терапии. По данным авторов, коррекция дисбиотических

нарушений в кишечнике способствовала благоприятной клинико-рентгенологической динамике специфического процесса в легких, а также улучшению характера дисбиотических нарушений кишечника [13].

Цыгина Т.Ю. (2010) изучила бактериологические и клинические проявления дисбактериоза толстой кишки у 65 больных впервые выявленным инфильтративным ТБ легких с МЛУ МБТ [23]. По данным автора, микробиологические нарушения в толстой кишке имели место у 97,5% больных еще до начала лечения резервными ПТП. При этом у 62,5% был выявлен дисбиоз III степени (характеризуется значительным снижением количества или практически полным отсутствием облигатных анаэробов, резким качественным и количественным изменением кишечной палочки и соотношений в составе аэробной микрофлоры, численным превосходством условно-патогенных энтеробактерий, псевдомонад, кандид, стафилококков и их ассоциаций). У 25,8% имел место дисбактериоз II степени (сопровождается снижением концентрации основных представителей аэробной флоры и количественными и качественными изменениями колибактериальной флоры, включая повышение численности условно-патогенных микроорганизмов) и у 9,2% – I степени (характеризуется незначительными изменениями в аэробной части микробиоценоза, выраженным уменьшением или увеличением количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью, изменением удельного веса кокковой флоры и некоторым снижением общего количества анаэробной флоры до нижних значений нормы). Дисбиозы II и III степени клинически сопровождались явлениями метеоризма у 80%, желудочной диспепсии – у 73,3%, дискомфортом в животе – у 69,2%, изменениями характера стула – у 65% наблюдаемых. Автор установил, что проведение комплексной противотуберкулезной терапии и коррекции дисбиотических нарушений с использованием жидких пробиотиков позволило частично восстановить кишечную микрофлору в течение 6 месяцев у 82% и способствовало ликвидации клинических проявлений дисбактериоза у 63% пациентов основной группы. Кроме того, по данным автора, коррекция дисбиоза кишечника на фоне химиотерапии способствовала улучшению переносимости резервных ПТП и повышению эффективности лечения больных инфильтративным ТБ легких с МЛУ возбудителя.

В работе Пузанова В.А. и соавт. (2020) были изучены изменения кишечной микрофлоры у 53 больных ТБ органов дыхания [19]. Авторы установили, что через 2 месяца лечения наблюдалось снижение количества нормальной микрофлоры кишечника (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки). Кроме того, увеличилось содержание *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, *E. coli* лактозонегативных, *E. coli* гемолитических, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Candida spp*.

Ваниев Э.В. (2008) при исследовании состояния кишечной микрофлоры у больных впервые выявленным ТБ легких установил, что у трети больных – 52 (32,3%) преимущественно на втором месяце лечения ПТП был выявлен дисбактериоз различной степени выраженности [3]. Проведение корректирующей терапии позволило избежать отмены ПТП и повысить эффективность комплексного лечения.

По данным Мишина В.Ю. и соавт. (2006), при проведении интенсивной фазы химиотерапии у более половины впервые выявленных больных ТБ легких отмечается разной степени выраженности дисбактериоз кишечника [15]. При этом у 64,3% пациентов имеет место снижение содержания бифидобактерий, у 39,3% – лактобактерий, у 34,6% – повышение количества нормальной кишечной палочки и у 30,8% – энтерококков. Помимо патогенной флоры у 28,5% пациентов высеваются условно-патогенные бактерии (клебсиеллы, протей и др.) и грибы рода *Candida*. К окончанию интенсивной фазы химиотерапии эти изменения в микрофлоре кишечника нарастают, особенно в тех случаях, когда в режимах химиотерапии использовалось сочетание аминогликозидов и рифампицина. Авторы установили, что дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника ухудшают переносимость ПТП и требуют корректирующего патогенетического лечения.

Павлова Е.С. (2005), обследовав 106 впервые выявленных больных деструктивным ТБ легких с патологией ЖКТ, установила, что применение усовершенствованной химиотерапии и фитотерапии у больных впервые выявленным деструктивным ТБ легких с патологией ЖКТ способствует восстановлению нормального микробного пейзажа, снижая частоту дисбактериоза кишечника III и IV степени на 48,9% [16].

Дугина Н.И. (2005), обследовав 71 больного ТБ органов дыхания, установила, что при поступлении пациентов для продолжения лечения в специализированный санаторий у них определялось изменение нормальной микрофлоры толстой кишки в виде резкого снижения защитной и пролиферации аллохтонной флоры (преимущественно за счет грибов рода *Candida*) [7]. Автор установил, что с увеличением длительности химиотерапии усиливалась выраженность дисбактериоза. Назначение корректирующего

лечения дисбактериоза толстой кишки биологическим продуктом (кумыс из коровьего молока) на фоне противотуберкулезной химиотерапии привело к восстановлению кишечной флоры.

Чуканов В.И. и соавт. (2004) при обследовании 254 больных ТБ легких дисбактериоз кишечника выявили у 96,7% больных, получавших лечение по индивидуальным режимам химиотерапии с включением ПТП резервного ряда более 6 месяцев [22].

По материалам Шугаевой С.Н. (2001), дисбиотические нарушения кишечника (разной степени выраженности) впервые выявленных больных ТБ легких наблюдались у 87,0% еще до начала противотуберкулезной терапии [25]. При этом дисбактериоз кишечника проявлялся в виде снижения уровня защитной и увеличения условно-патогенной флоры за счет грибов рода *Candida*. По данным авторов, наиболее выраженные изменения кишечной микрофлоры выявлялись у больных с распространенными процессами, распадом в легочной ткани и бактериовыделением. Кроме того, авторами было показано, что применение эубиотиков, содержащих бифидобактерии, позволяет корректировать дисбиоз кишечника и повысить эффективность лечения этой категории пациентов.

По данным Шмелева Н.А. и Степаняна Э.С. (1977), химиотерапия ПТП вызывает нарушение нормофлоры кишечника [24]. При этом дисбактериоз толстой кишки у больных ТБ легких возникает уже в первые месяцы приема ПТП. В последующие месяцы лечения состав микрофлоры кишечника продолжал ухудшаться. К концу курса химиотерапии кишечная микрофлора оставалась нарушенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение микробиоты человека является одним из наиболее актуальных и востребованных направлений прикладных и фундаментальных исследований в области медицины. За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании микробиоты человека как экосистемы, выполняющей важные защитные функции в макроорганизме. В микробиоте человека ведущая роль принадлежит микрофлоре кишечника, и, в частности, толстой кишке. Как видно из приведенных данных, микробиота кишечника участвует в создании оптимального уровня метаболических процессов, а также высокой колонизационной резистентности к условно-патогенным микроорганизмам. Кроме того, нормальная микробная флора кишечника участвует в обезвреживании токсинов, ограничивает патогенную активность бактерий.

Благодаря развитию новых технологий изучения микробиома человека и разработке новых методов определения бактерий в литературе появились новые научные данные о роли микробиоты как фактора риска развития различных патологий, а также ее влияния на течение и исходы различных заболеваний. В литературе имеется определенный объем информации, где изучалось состояние кишечной микрофлоры у больных ТБ. В единичных работах, где проводилось изучение кишечной микробиоты у впервые выявленных больных было показано, что дисбактериоз развивается в результате воздействия МБТ и туберкулезной интоксикации на нормальную кишечную флору. В большинстве исследований изменение микробиоты кишечника у больных ТБ рассматривалось только как следствие влияния ПТП. В последние годы начали использовать новые методы определения состава кишечной микробиоты, были внедрены новые ПТП в лечение больных ТБ с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Все это делает актуальным выяснение и уточнение патогенетического значения состояния микробиоты кишечника, а также совершенствование способов коррекции кишечной микрофлоры у больных ТБ легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ардатская М.Д.* Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета // *РМЖ*. 2020. – № 12. – С. 24–29.
2. *Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А., Попкова Н.Л.* Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018. – № 1. – С. 23–25.
3. *Ваниев Э.В., Васильева И.А., Абдуллаев Р.Ю., Чуканов В.И., Дауров Р.Б.* Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // *Пробл. туб. и бол. легких.* 2008. – № 10. – С. 57–60.
4. *Голошубина В.В., Трухан Д.И., Багишева Н.В.* Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики // *РМЖ*. 2020. – № 12. – С. 17–22.
5. Дисбактериоз кишечника. ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Приложение утверждено приказом Минздрава России от 09.06. 2003 № 231.
6. *Драпкина О.М., Корнеева О.Н.* Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // *Терапевтический архив*. 2016. – Т. 88. – № 9. – С. 135–142.
7. *Дугина Н.И., Чеботарева Т.В., Митрохин С.Д.* Влияние дисбактериоза толстой кишки на эффек-

тивность лечения больных туберкулезом органов дыхания в условиях санатория // *Антибиотики и химиотерапия*. 2004. – № 49 (4). – С. 35–38.
8. *Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В.* Микробиом человека в приложении к клинической практике. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 4–13.
9. *Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Чумакова Е.С., Одинец В.С.* Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя при раннем определении лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину // *Уральский медицинский журнал*. 2018. – № 8. – С. 47–52. DOI:10.25694/URMJ.2018
10. *Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др.* Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *РМЖ*. 2017. – Т. 25. – № 17. – С. 1244–1247.
11. *Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., Галагудза М.М.* Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой // *Сахарный диабет*. 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 280–285.
12. *Лазебник Л.Б.* Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018. – № 7. – С. 2–6.
13. *Линева З.Е., Гуляева Н.А., Романова М.В., Антонов С.Н., Иванова Р.П.* Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. – № 12. – С. 88–93.
14. *Никонова Е.Л., Попова Е.Н.* Микробиота. – М.: Медиа Сфера, 2019. – 256 с.
15. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г.* Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. 2006. – М. – 207 с.
16. *Павлова Е.С., Линева З.Е.* Средство для поддерживающей терапии заболеваний желудочно-кишечного тракте при длительной антибактериальной терапии. Патент на изобретение RU2302254 C2, 10.07.2007. Заявка № 2005100976/15 от 18.01.2005.
17. *Покровская Е.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.* Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Обзор литературы // *Сахарный диабет*. 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 253–262. DOI: 10.14341/DM10194
18. *Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др.* Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. – Т. 24. – № 2. – С. 85–91.
19. *Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.В.* Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. – Т. 98. – № 5. – С. 37–43.
20. *Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А. и др.* Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018–2019 гг. (статистические материалы). – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020.– 99 с.
21. *Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я.* Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // *Эксп. клин. гастроэнтерология*. 2016. – № 12. – С. 3–12.
22. *Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э.* Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004. – № 10. – С. 6–10.
23. *Цыгина Т.Ю., Чеботарева Т.В.* Проявления дисбактериоза кишечника у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. 2009. – № 12. – С. 62–71.
24. *Шмелев Н.А., Степанян Э.С.* Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М.: Медицина, 1977. – 280 с.
25. *Шугаева С.Н.* Состояние микроэкологии кишечника и их коррекция у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2001. – Т. 27. – № 3. – С. 54–58.
26. *Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г.* Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Федеральный справочник Здравоохранение России*. 2017. – Выпуск 17. – С. 175–179.
27. *Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F. et al.* Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin. Exp. Allergy*, 2014, vol. 44, pp. 842–850. https://doi.org/10.1111/cea.12253
28. *Becattini S., Taur Y., Pamer E.G.* Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol. Med*., 2016, vol. 22, no. 6, pp. 458–478. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003
29. *Buffie C.G., Pamer E.G.* Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat. Rev. Immunol*., 2013, vol. 13, no. 11, pp. 790–801. DOI: 10.1038/nri3535
30. *Dorrestein P.C., Mazmanian S.K., Knight R.* Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host. *Immunity*, 2014, vol. 40, no. 6, pp. 824–832.
31. *Dumas A., Corral D., Andre C. et al.* The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by Mycobacterium tuberculosis. *Front. Immunol.* 2018, vol. 9, p. 2656. DOI: https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.02656
32. *Eribo O.A., Plessis N., Ozturk M. et al.* The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, vol. 77, pp. 1497–1509. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4
33. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
34. *Hong B-Y., Maulen N.P., Adami A. et al.* Microbiome changes during tuberculosis and antituberculous therapy. *Clin. Microbiol. Rev*. 2016, vol. 29, pp. 914–925. DOI: 10.1128/CMR.00096-15
35. *Hu Y., Yang Q., Liu B. et al.* Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs. *J. Infect*., 2019, vol. 78, no. 4, pp. 317–322.

36. *Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al.* Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011, vol. 60, pp. 631–637.
37. *Khan N., Mendonca L., Dhariwal A. et al.* Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Mucosal Immunol*., 2019, vol. 12, no. 3, pp. 772–783.
38. *Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLOS One,* 2010, vol. 5, p. e9085.
39. *Luo M., Liu Y., Wu P. et al.* Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front. Physiol*., 2017, vol. 8, p. 822. DOI: 10.3389/ fphys.2017.00822
40. *Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D.L., Mittereder L.R., Wipperman M.F., Glickman M.S., Dzutsev A., Trinchieri G.* Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome*, vol. 5, no. 1, p. 71. DOI: 10.1186/s40168-017-0286-2
41. *Negatu D.A., Liu J.J., Zimmerman M. et al.* Whole-cell screen of fragment library identifies gut microbiota metabolite indole propionic acid as antitubercular. *Antimicrob. Agents Chemother*., 2018, vol. 62, no. 3, pp. e01571–17.
42. *Negatu D.A., Yamada Y., Xi Y. et al.* Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in Mycobacterium tuberculosis. *mBio*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. e02781–e02718.
43. *Salvucci E.* The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health. *Int. J. Food Sci. Nutr.,* 2019, vol. 70, no. 7, pp. 781–795. DOI: 10.1080/09637486.2019.1580682
44. *Scales B.S., Dickson R.P., Huffnagle G.B.* A tale of two sites: how inflammation can reshape the microbiomes of the gut and lungs. *J. Leukoc. Biol*., 2016, vol. 100, no. 5, pp. 943–950.
45. *Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H. et al.* Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*, 2016, vol. 167, no. 4, pp. 1125–1136 (e1128).
46. *Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al.* The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*, 2015, vol. 65, pp. 575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728
47. *Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., ter Horst R., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J.* Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*, 2016, vol. 167, no. 4, pp. 1125–1136 (e1128).
48. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al.* The human microbiome project. *Nature*, 2007, vol. 449, pp. 804–810. https://doi.org/10.1038/ nature06244
49. *Vogt S.L., Finlay B.B.* Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J. Travel. Med.,* 2017, vol. 24, no. 1, pp. S39–S43. DOI: 10.1093/jtm/ taw086
50. *Wipperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J. et al.* Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. *Sci. Rep*. 2017, vol. 7, no. 1, p. 10767.

REFERENCES

1. *Ardatskaya M.D.* The role of dietary fiber in microbiota correction and immunity support. *RMJ*, 2020, no. 12, pp. 24–29. (In Russ.)
2. *Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A., Popkova N.L.* Modern drug resistant pulmonary TB. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2018, no. 1, pp. 23–25. (In Russ.)
3. *Vaniev E.V., Vasilyeva I.A., Abdullaev R.Yu., Chekanov V.I., Daurov R.B.* Use of fluoroquinolones in the intensive phase of treatment of new patients with destructive pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis and Lund Diseases*, 2008, no. 10, pp. 57–60. (In Russ.)
4. *Goloshubina V.V., Trukhan D.I., Bagisheva N.V.* Intestinal microbiocenosis disorders: current issues of terminology, clinical features, and prevention. *RMJ*, 2020, no. 12, pp. 17–22. (In Russ.)
5. Intestinal dysbiosis. OST 91500.11.0004-2003. The protocol of patient management. Annex. Approved by Order no. 231 by RF MoH as of 09.06. 2003. (In Russ.)
6. *Drapkina O.M., Korneeva O.N.* Gut microbiota and obesity. Pathogenetic interrelations and ways to normalize gut microbiota. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2016, vol. 88, no. 9, pp. 135–142. (In Russ.)
7. *Dugina N.I., Chebotareva T.V., Mitrokhin S.D.* The impact of intestinal dysbiosis on the effectiveness of treatment of pulmonary TB patients in a sanatorium. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2004, no. 49 (4), pp. 35–38. (In Russ.)
8. *Ivashkin V.T., Ivashkin K.V.* Human microbiome in clinical practice. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2017, vol. 27, no. 6, pp. 4–13. (In Russ.)
9. *Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Chumakova E.S., Odinets V.S.* The effectiveness of treatment of new MDR TB patients at early detection of rifampicin resistance. *Ural Medical Journal*, 2018, no. 8, pp. 47–52. (In Russ.) DOI:10.25694/URMJ.2018
10. *Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al.* Gut microbiota: modern concepts of a species composition, functions, and research methods. *RMJ*, 2017, vol. 25, no. 17, pp. 1244–1247. (In Russ.)
11. *Kravchuk E.N., Neimark A.E., Grineva E.N., Galagudza M.M.* The upregulation of metabolic processes mediated by gut microbiota. *Diabetes Mellitus*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 280–285. (In Russ.)
12. *Lazebnik L.B.* Innovations in the correction of intestinal dysbiosis of different genesis. *RMJ. Russian Medical Inquiry*, 2018, no. 7, pp. 2–6. (In Russ.)
13. *Lineva Z.E., Gulyaeva N.A., Romanova M.V., Antonov S.N., Ivanova R.P.* Clinical and bacteriological presentations of intestinal dysbiosis in pulmonary TB patients with gastrointestinal comorbidities. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2013, no. 12, pp. 88–93. (In Russ.)
14. *Nikonova E.L., Popova E.N.* Microbiota. Moscow, Media Sfera, 2019, 256 p. (In Russ.)
15. *Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G.* Side effects of antituberculosis drugs in standard and individualized chemotherapy regimens. Moscow, 2006, 207 p. (In Russ.)

16. *Pavlova E.S., Lineva Z.E.* The remedy for maintenance therapy of gastrointestinal diseases in continuous antibiotic therapy. Patent for invention RU2302254 C2, 10.07.2007. Application no. 2005100976/15 as of 18.01.2005. (In Russ.)
17. *Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V.* New views on gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. A review of literature. *Diabetes Mellitus*, 2019, vol. 22, no. 3, pp. 253–262. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM10194
18. *Poluetkova E.A., Lyashchenko O.S., Shifrin O.S. et al.* Modern methods to investigate human gastrointestinal microbiota. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2014, vol. 24, no. 2, pp. 85–91. (In Russ.)
19. *Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V.* Bacterial microbiota from lower intestinal and lower bronchial tracts in TB patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 37–43. (In Russ.)
20. *Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A. et al.* Resources and activities of TB services in the Russian Federation in 2018–2029 (statistical data). Moscow, RIO CNIIOIZ, 2020, 99 p. (In Russ.)
21. *Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya.* Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2016, no. 12, pp. 3–12. (In Russ.)
22. *Chukanov V.I., Kaminskaya G.O., Livchane E.* The frequency and the nature of side effects in TB treatment with second-line drugs. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2004, no. 10, pp. 6–10. (In Russ.)
23. *Tsygina T.Yu., Chebotareva T.V.* Manifestations of intestinal dysbiosis in drug resistant pulmonary TB patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, no. 12, pp. 62–71. (In Russ.)
24. *Shmelev N.A., Stepanyan E.S.* Side effects of TB drugs. Moscow, Meditsina, 1977, 280 p. (In Russ.)
25. *Shugaeva S.N.* The status of intestinal microecology and its correction in new pulmonary TB patients. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal (Irkutsk)*, 2001, vol. 27, no. 3, pp. 54–58. (In Russ.)
26. *Ergeshov A.E., Komisssarova O.G.* Approaches to treatment of patients with multi- and extensively drug resistant pulmonary TB. *Federalny Spravochnik Zdravookhraneniya Rossii*, 2017, issue 17, pp. 175–179. (In Russ.)
27. *Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F. et al.* Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin. Exp. Allergy*, 2014, vol. 44, pp. 842–850. https://doi.org/10.1111/cea.12253
28. *Becattini S., Taur Y., Pamer E.G.* Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol. Med*., 2016, vol. 22, no. 6, pp. 458–478. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003
29. *Buffie C.G., Pamer E.G.* Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat. Rev. Immunol*., 2013, vol. 13, no. 11, pp. 790–801. DOI: 10.1038/nri3535
30. *Dorrestein P.C., Mazmanian S.K., Knight R.* Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host. *Immunity*, 2014, vol. 40, no. 6, pp. 824–832.
31. *Dumas A., Corral D., Andre C. et al.* The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by Mycobacterium tuberculosis. *Front. Immunol.* 2018, vol. 9, p. 2656. DOI: https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.02656
32. *Eribo O.A., Plessis N., Ozturk M. et al.* The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, vol. 77, pp.51497–1509. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4
33. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
34. *Hong B-Y., Maulen N.P., Adami A. et al.* Microbiome changes during tuberculosis and antituberculous therapy. *Clin. Microbiol. Rev*. 2016, vol. 29, pp. 914–925. DOI: 10.1128/CMR.00096–15
35. *Hu Y., Yang Q., Liu B. et al.* Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs. *J. Infect*., 2019, vol. 78, no. 4, pp. 317–322.
36. *Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al.* Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011, vol. 60, pp. 631–637.
37. *Khan N., Mendonca L., Dhariwal A. et al.* Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Mucosal Immunol*., 2019, vol. 12, no. 3, pp. 772–783.
38. *Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLOS One,* 2010, vol. 5, p. e9085.
39. *Luo M., Liu Y., Wu P. et al.* Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front. Physiol*., 2017, vol. 8, p. 822. DOI: 10.3389/fphys.2017.00822
40. *Namasivayam S., Maiga M., Yuan W., Thovarai V., Costa D.L., Mittereder L.R., Wipperman M.F., Glickman M.S., Dzutsev A., Trinchieri G.* Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome*, vol. 5, no. 1, p. 71. DOI: 10.1186/s40168-017-0286-2
41. *Negatu D.A., Liu J.J., Zimmerman M. et al.* Whole-cell screen of fragment library identifies gut microbiota metabolite indole propionic acid as antitubercular. *Antimicrob. Agents Chemother*., 2018, vol. 62, no. 3, pp. e01571–17.
42. *Negatu D.A., Yamada Y., Xi Y. et al.* Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in Mycobacterium tuberculosis. *mBio*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. e02781-e02718.
43. *Salvucci E.* The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health. *Int. J. Food Sci. Nutr.,* 2019, vol. 70, no. 7, pp. 781–795. DOI: 10.1080/09637486.2019.1580682
44. *Scales B.S., Dickson R.P., Huffnagle G.B.* A tale of two sites: how inflammation can reshape the microbiomes of the gut and lungs. *J. Leukoc. Biol*., 2016, vol. 100, no. 5, pp. 943–950.
45. *Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H. et al.* Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*, 2016, vol. 167, no. 4, pp. 1125–1136 (e1128).
46. *Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al.* The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*, 2015, vol. 65, pp. 575–583. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309728

47. *Smeekens S.P., Vlamakis H., Jaeger M., Oosting M., Franzosa E.A., ter Horst R., Jansen T., Jacobs L., Bonder M.J.* Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*, 2016, vol. 167, no. 4, pp. 1125–1136 (e1128).
48. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al.* The human microbiome project. *Nature*, 2007, vol. 449, pp. 804–810. https://doi.org/10.1038/ nature06244
49. *Vogt S.L., Finlay B.B.* Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J. Travel. Med.,* 2017, vol. 24, no. 1, pp. S39–S43. DOI: 10.1093/jtm/taw086
50. *Wipperman M.F., Fitzgerald D.W., Juste M.A.J. et al.* Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. *Sci. Rep*. 2017, vol. 7, no. 1, p. 10767.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Тел.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Шорохова Виолетта Андреевна – аспирант отдела фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: shelakova.07@inbox.ru

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы – д.м.н., профессор, зав. отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, зав. лабораторией биохимии
Тел.: +7 (499) 226-81-22
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Oksana G. Komissarova, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment, Central TB Research Institute; Professor of Phthisiology Department, Medical Faculty, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
Tel.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Violetta A. Shorokhova, Postgraduate, Phthisiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: shelakova.07@inbox.ru

Rizvan Yu. Abdullaev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pathology, Cell Biology and Biochemisry Department, Head, Head of Biochemistry Laboratory
Tel.: +7 (499) 226-81-22
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Из истории международного сотрудничества ЦНИИТ

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ МНОГОГРАННОГО НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКОГО СОТРУДНИЧЕСТВА ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГОВ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА С ЦЕНТРАЛЬНЫМ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА В ОБЛАСТИ БОРЬБЫ С ЭТИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

© 2021 г. Болотникова В.А.[1], Яворский К.М.[1, 2], Александру С.М.[1], Тудор Е.М.[1], Вилк В.В.[1, 2], Брумару А.Г.[1], Олейник В.К.[1], Аксентий Е.И.[1], Кульчицкая С.С.[2]

[1] *ПМСУ «Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк"», г. Кишинев, Р. Молдова*
[2] *Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемицану», г. Кишинев, Р. Молдова*

Поступила 27.01.2021

В рамках международной интеграции в настоящей статье рассмотрены и отражены события и факты из опыта многолетнего плодотворного сотрудничества двух научно-исследовательских центров – ПМСУ «Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк"» (Р. Молдова) и ФГБНУ «ЦНИИТ» (Россия), их значимость в борьбе с туберкулезом (ТБ) у детей и подростков. Изложены основные проблемы отечественной фтизиатрии детского и подросткового возраста, современные приоритетные направления и инновации в профилактике, диагностике, лечении и реабилитации больных ТБ детей и подростков в Республике Молдова.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, фтизиопедиатрия, заболеваемость, вакцинопрофилактика, туберкулинодиагностика, латентная туберкулезная инфекция.

DOI: 10.7868/S2587667821030031

From the history of CTRI international cooperation

TB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: THE HISTORY AND THE PRESENT STATUS OF THE MULTIFACETED SCIENTIFIC AND CLINICAL COLLABORATION BETWEEN PHTHISIOPULMONOLOGISTS OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA AND THE CENTRAL TB RESEARCH INSTITUTE IN TB CONTROL

Bolotnikova V.A.[1], Yavorsky K.M.[1, 2], Aleksandru S.M.[1], Tudor E.M.[1], Vilk V.V.[1, 2], Brumaru A.G.[1], Oleinik V.K.[1], Aksenty E.I.[1], Kulchitskaya S.S.[2]

[1] *Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Kishinev, Moldova*
[2] *Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy*

Submitted as of 27.01.2021

Within the framework of international integration, the article considers and reflects events and facts of the multiyear fruitful collaboration between two scientific research centres, Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute (Moldova) and the Central TB Research Institute (Russia), and their role in TB control in children and adolescents. The main challenges of TB control in children and adolescents, the priority areas and innovations in prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of children and adolescents with TB in Moldova are outlined.

Keywords: TB, children, adolescents, phthisiopediatrics, incidence, vaccinoprophylaxis, tuberculin diagnosis, latent TB infection.

ВВЕДЕНИЕ

ТБ как инфекционное и социально значимое заболевание у взрослых, детей и подростков был и остается актуальной и серьезной проблемой [3–6]. Так, в частности, по данным наблюдения и мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в странах Европейского Союза и Европейской Экономической зоны на долю детей в возрасте до 15 лет в 2017 г. приходилось 4,4% всех новых случаев и рецидивов ТБ [7]. Аналогичные цифры уровня детской заболеваемости ТБ в России приводят В.А. Краснов и соавт. [2]. К сожалению, в Р. Молдова имеют место те же проблемы. Доля детей 0–17 лет среди новых случаев ТБ всего населения ежегодно составляет около 5%. В отчетно-статистических данных других стран также указывается, что, несмотря на заметные успехи в последние годы, достигнутые в борьбе с этим заболеванием, сложность проведения целенаправленных профилактических, диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий требует совершенствования противотуберкулезной помощи на принципах доказательной медицины. В связи с чем сегодня, как никогда ранее, очевидна объективная необходимость в поддержании международных связей и взаимодействия научных сотрудников и практикующих врачей разных стран.

Цель исследования: показать непрерывность, масштабность и значимость опыта многолетнего сотрудничества фтизиопульмонологов Республики Молдова с Центральным научно-исследовательским институтом туберкулеза (ФГБНУ «ЦНИИТ») России, представить информацию о борьбе с ТБ у детей и подростков в Р. Молдова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ состояния эпидемической ситуации по детскому ТБ и ее динамики в Республике Молдова. Изучены тенденции и дана оценка результатов решения проблем фтизиопедиатрии. Представлены приоритетные задачи и планы научно-практической работы по дальнейшей оптимизации противотуберкулезной помощи детям и подросткам. Приведена история взаимосвязей Института фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк» Р. Молдова и ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Начало тесной совместной работы двух вышеназванных научных учреждений было положено в 1959 г. с момента основания Молдавского НИИ туберкулеза (МНИИТ). В сотрудничестве приняла участие и кафедра туберкулеза Кишиневского медицинского института, существовавшая с 1945 г. С 1997 г. МНИИТ стал называться Институт фтизиопульмонологии (Приказ Минздрава № 62). На основании решения Правительства Р. Молдова № 1142 от 15 октября 2004 г. институту было присвоено имя выдающегося врача фтизиатра, ученого и организатора здравоохранения Кирилла Драганюка. Следует подчеркнуть, что актуальные проблемы отечественного здравоохранения и, в частности, профилактика и борьба с ТБ у детей и подростков, решались во взаимодействии с ЦНИИТ как в годы существования СССР, так и в последующий 30-летний период в рамках Содружества Независимых Государств (СНГ).

Существенное влияние на эффективность противотуберкулезных мероприятий в 70-е годы XX столетия оказали адаптация и внедрение в практику основанных на научном опыте инструкций по внутрикожной вакцинации БЦЖ новорожденных и ревакцинации детей в 7, 11–12 и 17 лет, а также по массовой туберкулинодиагностике, начиная с 1-го года жизни ребенка, с постановкой пробы Манту с 2 ТЕ PPD-Л при содействии фтизиатров ЦНИИТ, которые инспектировали эту работу в составе специально организованных выездных бригад. Важным документом в проведении учета и контроля диспансерного наблюдения больных ТБ и детей из групп повышенного риска по ТБ стала «Группировка диспансерных контингентов».

В 80-е годы XX века МНИИТ участвовал в выполнении научно-исследовательских проектов всесоюзного значения по совершенствованию организационных форм противотуберкулезной работы среди подростков. Руководителем исследований была профессор ЦНИИТ В.А. Фирсова, исполнителем от Молдавии, а затем и соавтором методических рекомендаций для практического здравоохранения – к.м.н. В.А. Болтникова [1]. Ход этих исследований и результаты обсуждались на конференциях, прошедших в городах Москва, Душанбе, Кишинев, Ставрополь, Вильнюс.

Кроме того, нельзя не отметить тот факт, что эффективность массовой внутрикожной вакцинопрофилактики ТБ и изучение вопросов, связанных с поствакцинальными БЦЖ осложнениями и их лечением, представленные в работах профессора ЦНИИТ Л.А. Митинской, подвигли ассистента кафедры пневмофтизиологии Государственого университета медицины и фармации «Николае Тестемицану» С.С. Кульчицкую на выполнение в 2007 г. диссертационного

исследования по этой проблеме в Р. Молдова. Проведя оценку мониторинга постпрививочных осложнений БЦЖ за 10 лет, автор показала, что чаще всего регистрировались регионарные лимфадениты (1-я категория по классификации ВОЗ). Осложнений 4-й категории (тяжелые генерализованные и диссеминированные процессы) не было. Вместе с тем, учитывая улучшение эпидемиологической ситуации, позже в календарь вакцинопрофилактики и перечень противопоказаний к прививке БЦЖ были внесены изменения.

Важно также отметить, что в результате принятия национального закона о туберкулезе, Постановлений Правительства и приказов Минздрава в Р. Молдова произошли существенные изменения в проведении ряда противотуберкулезных мероприятий. В 2014 г. отменена ревакцинация БЦЖ. Начиная с 2015 г. в календаре вакцинопрофилактики детских инфекций значится только иммунизация новорожденных вакциной БЦЖ в роддомах и детей, имевших медицинские противопоказания, в лечебно-профилактических учреждениях (поликлиниках) по месту жительства. Охват вакцинацией БЦЖ в эти годы варьировал в пределах 98,2–97,7%. Доля противопоказаний составляла 0,6–0,8%. Поствакцинальные осложнения были зарегистрированы в 2015 г. у 0,22% привитых детей, в 2016 г. – у 0,14%, в 2017 г. – у 0,35%, в 2018 г. – у 0,28%, в 2019 г. – у 0,11%. В настоящее время туберкулинодиагностика, как метод систематического скрининга на туберкулезную инфекцию у детей и подростков, применяется среди контингентов групп риска. Лучевой скрининг (бывшие флюрографические осмотры) проводится только юношам, начиная с 16-летнего возраста при приписке в военкомат.

Как следует из ретроспективного анализа сотрудничества указанных институтов, не только профессиональные контакты ученых и проведение совместных научных работ объединяли специалистов наших учреждений. Известно, что в годы действия органов управления советского здравоохранения наиболее сложные в диагностике и лечении больные ТБ дети и подростки неоднократно направлялись в ЦНИИТ на консультативный прием и/или госпитализацию, особенно в случаях необходимости проведения хирургического лечения ТБ органов дыхания (хирурги – академик Л.К. Богуш, к.м.н. И.В. Огай).

Знаменательным событием в жизни врачей нашей страны был 9-й Всесоюзный съезд фтизиатров, проходивший в г. Кишиневе в 1979 г. Кроме того, визиты главного педиатра-фтизиатра Советского Союза, руководителя детской клиники ЦНИИТ, профессора Л.А. Митинской, а также руководителя подросткового отделения этой клиники профессора В.А. Фирсовой и прошедшие под их руководством научно-практические конференции внесли большой вклад в дело борьбы с ТБ в Р. Молдова. Уже в наши дни, в 2019 г. делегация ученых из Р. Молдова приняла участие в юбилейной конференции, посвященной 100-летию со дня основания детской клиники ЦНИИТ, где специалисты обменивались опытом, знаниями и докладывали о результатах работы противотуберкулезной службы в своих странах. Кроме того, на конференции прошла презентация руководства «Туберкулез органов дыхания у детей и подростков» под редакцией профессоров А.Э. Эргешова, Е.С. Овсянкиной, д.м.н. М.Ф. Губкиной, предназначенного для фтизиатров, педиатров и других специалистов.

В этом контексте заслуживающим внимания и еще одним значительным моментом много лет длящихся взаимосвязей и коммуникаций молдавских врачей и ученых со специалистами ЦНИИТ на этапах послевузовского образования было приобретение новейших знаний в области фтизиатрии детского и подросткового возраста. Вне всякого сомнения, настольными и практическими руководствами для нас стали книги профессоров М.П. Похитоновой – основоположника учения о детском туберкулезе «Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей» (1965), Л.А. Митинской «Туберкулез у детей» (2004), В.А. Фирсовой «Туберкулез органов дыхания у детей» (1978) и «Туберкулез у подростков» (2010), а также разделы в нескольких изданиях руководства по туберкулезу под редакцией академика РАМН А.Г. Хоменко.

Важно отметить, что на фоне прошедших временных периодов сотрудничества сохраняется преемственность поколений, которая особенно наглядно прослеживается в работе традиционно ежегодно проводимых в ЦНИИТ конференций молодых ученых, приуроченных к Всемирному дню борьбы с туберкулезом. На этих конференциях успешно выступали с докладами аспиранты, резиденты и врачи нашего института. К этому следует добавить всегда имеющуюся возможность расширить свой кругозор, а также опубликовать результаты своих научных исследований в журнале «Вестник ЦНИИТ» (основан в 2017 г.), главным редактором которого является директор Центрального НИИ туберкулеза профессор А.Э. Эргешов. Примечательно, что одним из членов редакционного совета этого журнала от Р. Молдова является доктор-хабилитат мед. наук, профессор К.М. Яворский – выпускник докторантуры по детскому туберкулезу 1991 г.

Проводимый мониторинг противодействия распространению ТБ в республике и анализ изменений эпидемиологических показателей позволили получать информацию, свидетельствующую о неоднозначности эпидемической ситуации. Несмотря на то, что за прошедшие годы отмечалась разнонаправленная динамика эпидемической ситуации, приоритетность решений проблемы ТБ среди детей и подростков и оптимизация работы по реализации наиболее эффективных противотуберкулезных мероприятий всегда находили отражение в национальных программах по контролю ТБ. Еще раз можно констатировать, что междисциплинарный подход к оказанию противотуберкулезной помощи позволил добиться хороших результатов. Но, к сожалению, последнее десятилетие XX века и начало нового столетия характеризовалось ухудшением эпидемиологической обстановки по ТБ. В Р. Молдова отмечался рост заболеваемости ТБ, в том числе и среди детей и подростков, обусловленный общеизвестными причинами (социально-экономический кризис, демографические изменения в обществе, миграция населения, сбои в лекарственном обеспечении и др.). В то же время отметим, что сохранение в стране санаторной базы в виде действующих сегодня детских фтизиопульмонологических центров реабилитации было особенно значимо из-за укорочения курса лечения в стационаре, возрастающей роли сопутствующих ТБ заболеваний и лекарственной устойчивости МБТ, увеличения влияния социальных факторов риска.

Существенное снижение основных показателей бремени ТБ у детей стало наблюдаться начиная с 2008 г. и, несмотря на отдельные всплески в резервуаре туберкулезной инфекции, наступило устойчивое снижение показателей заболеваемости ТБ. Следует указать, что в национальной статистической отчетности в соответствии с международной практикой, начиная с 2003 г. регистрируемая заболеваемость ТБ у детей и подростков представляется показателем в одной возрастной группе (0–17 лет) вместо выделенных двух (0–14 лет и 15–17 лет).

В последние 5 лет (2015–2019 гг.) показатель глобальной заболеваемости ТБ (новые случаи и рецидивы) на 100 000 детского населения варьировал в пределах 19,0 в 2015 г. до 17,9 в 2019 г. Заболеваемость ТБ в 2015 г. составила 18,4 на 100 000 детского населения, в 2019 г. – 17,2.

В современном развитии противотуберкулезной работы среди детско-подросткового населения большое внимание уделяется не только оказанию медицинской помощи больным ТБ, но акцент делается на профилактику и диагностику проявления латентной туберкулезной инфекции, особенно у детей из групп высокого эпидемического, медико-биологического и социального риска. В фокусе научных исследований находится МЛУ/ШЛУ МБТ и возможность использования комбинированных противотуберкулезных препаратов и методов, ориентированных на потребности человека, позволяющих более четко соблюдать режим лечения, повышающих приверженность к лечению, уменьшая уровень общей стрессовой нагрузки на организм ребенка или подростка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное обозрение истории борьбы с ТБ у детей и подростков в Республике Молдова и сотрудничества с Центральным НИИ туберкулеза позволяет считать, что вклад ученых и врачей этого института в развитие молдавской фтизиопедиатрической науки и службы значителен и бесспорен. Следует подчеркнуть, что актуальным направлением отечественной медицины и сегодня остается интеграция и консолидация усилий в деле оказания противотуберкулезной помощи детско-подростковому населения страны. В связи с вышеперечисленным и в преддверии 100-летнего юбилея Центрального НИИ туберкулеза наступивший 2021 г., объявленный в России Годом науки и технологий, может ознаменовать новый этап в продолжении научного диалога и традиционных взаимосвязей фтизиатров наших стран. Вместе с ЦНИИТ, как сотрудничающим центром ВОЗ по туберкулезу, мы, безусловно, сможем добиться повышения эффективности противодействия распространению этого заболевания и реализации Стратегии ВОЗ «End TB».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болотникова В.А.* Совершенствование организационных форм работы педиатра-фтизиатра по обслуживанию подростков // *Проблемы туберкулеза.* 1982. – № 3. – С. 23–24.
2. *Краснов В.А., Ревякина О.В., Филимонов П.Н., Степанов Д.В.* Туберкулез: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом // *Туберкулез и болезни легких.* 2016. – Т. 94. – № 10. – С. 5–11.
3. *Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Кобулашвили М.Г., Полуэктова Ф.А.* Туберкулез у подростков: современные подходы к выявлению, диагностике и лечению // *Туберкулез и социально-значимые заболевания.* 2014. – № 1–2. – С. 121–122.

4. *Юхименко Н.В., Митинская Л.А., Елуфимова В.Ф.* Опыт химиотерапии туберкулеза у детей на основе рекомендаций ВОЗ // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2001. – № 1. – С. 24–28.
5. *Яворский К.М., Александру С.М., Болотникова В.А., Тудор Е.М., Брумару А.Г., Московчук А.Ф., Наливайко Н.Н., Корлотяну А.А.* Эпидемиология туберкулеза и консолидация усилий специалистов различных звеньев здравоохранения в борьбе с этим заболеванием в Республике Молдова // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 70–71.
6. *Яворский К.М., Александру С.М., Вилк В.В., Тудор Е.М., Доника А.Ф., Болотникова В.А., Московчук А.Ф., Корлотяну А.А.* Современные возможности и приоритеты борьбы с туберкулезом в Республике Молдова // Вестник ЦНИИТ. 2019. – № 4. – С. 70–75.
7. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. WHO, 2019.

REFERENCES

1. *Bolotnikova V.A.* Improving organizational forms of work of a pediatrician-phthisiologist attending adolescents. *Problems of Tuberculosis*, 1982, no. 3, pp. 23–24. (In Russ.)
2. *Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filimonov P.N., Stepanov D.V.* Tuberculosis: general trends of the epidemiological process in Russia and behind the Urals. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 5–11. (In Russ.)
3. *Ovsyankina E.S., Panova L.V., Kobulashvili M.G., Poluetkova F.A.* TB in children: the modern approaches to detection, diagnosis, and treatment. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniya*, 2014, no. 1–2, pp. 121–122. (In Russ.)
4. *Yukhimenko N.V., Mitinskaya L.A., Elufimova V.F.* Experience in chemotherapy of tuberculosis in children based on the WHO recommendations. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2001, no. 1, pp. 24–28. (In Russ.)
5. *Yavorsky K.M., Aleksandru S.M., Bolotnikova V.A., Tudor E.M., Brumaru A.G., Moskovchuk A.F., Nalivaiko N.N., Korlonyanu A.A.* The epidemiology of tuberculosis and the consolidation of efforts on different levels of healthcare in order to control the disease in the Republic of Moldova. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 70–71. (In Russ.)
6. *Yavorsky K.M., Aleksandru S.M., Vilk V.V., Tudor E.M., Donika A.F., Bolotnikova V.A., Moskovchuk A.F., Korlotyanu A.A.* Modern opportunities and priorities of tuberculosis control in the Republic of Moldova. *CTRI Bulletin*, 2019, no. 4, pp. 70–75. (In Russ.)
7. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. WHO, 2019.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ПМСУ «Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк"»
2025, Р. Молдова, г. Кишинев, ул. К. Вырнав, д. 13

Болотникова Валентина Андреевна – старший научный сотрудник
Тел.: +(373) 22572-354
E-mail: ifp@ms.md

Александру София Матвеевна – директор
Тел.: +(373) 22572-201
E-mail: sofi.alexandru@gmail.com

Тудор Елена Мирчевна – заместитель директора по науке и инновации
Тел.: +(373) 22572-350
E-mail: eltudor@yandex.ru

Вилк Валентина Викторовна – заместитель директора по менеджменту и стратегии, координатор национальной программы по контролю туберкулеза
Тел.: +(373) 22572-203
E-mail: valentina.vilc@uahoo.co.uk

Брумару Альбина Георгиевна – старший научный сотрудник
Тел.: +(373) 07947-032
E-mail: albinabr@mail.ru

Олейник Вера Константиновна – врач-фтизиопульмонолог
Тел.: +(373) 22572–279
E-mail: veraoleinic@mail.ru

Аксентий Екатерина Ивановна – врач-фтизиопульмонолог
Тел.: +(373) 22572–233
E-mail: catrin-ax@mail.ru

ПМСУ «Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк"»
2025, Р. Молдова, г. Кишинев, ул. К. Вырнав, д. 13
Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемицану»
2004, Р. Молдова, г. Кишинев, бул. Штефана чел Маре, д. 165

Яворский Константин Михайлович – главный научный сотрудник Института фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк», зав. кафедрой пневмофтизиологии Университета медицины и фармации «Н. Тестемицану»
Тел.: +(373) 22572-204
E-mail: ciavorschi@gmail.com

Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемицану»
2004, Р. Молдова, г. Кишинев, бул. Штефан чел Маре, д. 165

Кульчицкая Стела Семеновна – доцент кафедры пневмофтизиологии
Тел.: +(373) 069-319-109
E-mail: stela.kulcitkaia@usmf.md

FOR CORRESPONDENCE:

Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute,
13, K. Vyrnav St., 2025, Kishinev, Moldova

Valentina A. Bolotnikova, Senior Researcher
Tel.: +(373) 22572-354
E-mail: ifp@ms.md

Sophya M. Aleksandru, Director
Tel.: +(373) 22572-201
E-mail: sofi.alexandru@gmail.com

Elena M. Tudor, Deputy Director for Research and Innovation
Tel.: +(373) 22572-350
E-mail: eltudor@yandex.ru

Valentina V. Vilk, Deputy Director for Management and Strategy, National TB Programme Coordinator
Tel.: +(373) 22572-203
E-mail: valentina.vilc@uahoo.co.uk

Albina G. Brumaru, Senior Researcher
Tel.: +(373) 07947-032
E-mail: albinabr@mail.ru

Vera K. Oleinik, Phthisiopulmonologist
Tel.: +(373) 22572-279
E-mail: veraoleinic@mail.ru

Ekaterina I. Aksenty, Phthisiopulmonologist
Tel.: +(373) 22572-233
E-mail: catrin-ax@mail.ru

Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute,
13, K. Vyrnav St., 2025, Kishinev, Moldova
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Shtefan chel Mare Blvd., 2004, Kishinev, Moldova

Konstantin M. Yavorsky, Principal Researcher, Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute;
Head of Pneumophysiology Department, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
Tel.: +(373) 22572-204
E-mail: ciavorschi@gmail.com

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Shtefan chel Mare Blvd., 2004, Kishinev, Moldova

Stela S. Kulchitskaya, Docent, Pneumophthisiology Department
Tel.: +(373) 069-319-109
E-mail: stela.kulcitkaia@usmf.md

Оригинальные статьи

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ У ИСТОЧНИКА ИНФЕКЦИИ

© 2021 г. Губкина М.Ф.[1, 2], Хохлова Ю.Ю.[1], Петракова И.Ю.[1], Юхименко Н.В.[1], Стерликова С.С.[1]

[1] *ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия*
[2] *ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия*

Поступила 30.12.2020

Цель исследования: провести сравнительную оценку характеристик туберкулезного процесса у детей с туберкулезом (ТБ) органов дыхания, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с различными результатами микробиологического исследования мокроты у источника заболевания. **Материалы и методы.** В исследование включено 196 детей 3–12 лет (средний возраст 7,8 ± 0,2) с впервые выявленными локальными формами ТБ органов дыхания, имевших до заболевания контакт с больными ТБ взрослыми лицами с различными результатами микробиологического исследования мокроты. Сформировано 4 группы пациентов: 1-я группа (23 человека) – дети из контакта с источником инфекции без бактериовыделения; 2-я группа (39 человек) – дети из контакта с источником инфекции с бактериовыделением с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя; 3-я группа (27 человек) – дети из контакта с источником инфекции с бактериовыделением с наличием лекарственной устойчивости, но не множественной или широкой; 4-я группа (107 человек) – дети из контакта с источником инфекции с бактериовыделением с наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) возбудителя. Были изучены: структура клинических форм ТБ, фаза и распространенность туберкулезного процесса, характер клинических проявлений (наличие и выраженность симптомов интоксикации, изменений в клиническом анализе крови). **Результаты.** Не выявлено различий в характеристиках туберкулезного процесса у детей, имевших контакт с больными с различным спектром лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), в том числе с МЛУ МБТ.

Ключевые слова: дети, туберкулез, очаги инфекции, лекарственная устойчивость.

Работа выполнена в рамках НИР № 0515-2019-0016 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

DOI: 10.7868/S2587667821030043

Original Articles

CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PULMONARY TB IN CHILDREN FROM TB INFECTION NIDI AFTER EXPOSURE TO SPUTUM SMEAR POSITIVE OR SPUTUM SMEAR NEGATIVE TB

Gubkina M.F.[1, 2], Khokhlova Yu.Yu.[1], Petrakova I.Yu.[1], Yukhimenko N.V.[1], Sterlikova S.S.[1]

[1] *Central TB Research Institute, Moscow, Russia*
[2] *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Submitted as of 30.12.2020

Aim: To perform comparative assessment of TB characteristics in children with pulmonary TB from TB infection nidi after exposure to sputum smear positive or sputum smear negative TB. Materials and methods. The study enrolled 196 children aged 3–12 (the average age was 7.8 ± 0.2 years) with newly diagnosed local forms of pulmonary TB after contacts to adult TB patients with positive or negative sputum smear results. The children were divided in four groups: group 1 (23 children) was exposed to sputum negative TB; group 2 (39 children) was exposed to sputum positive drug susceptible TB; group 3 (27 children) was exposed to sputum positive drugs resistant TB; and group 4 (107 children) was exposed to sputum positive multi- or extensively drug resistant TB. We studied the structure of clinical forms of TB, the phase and the spread of TB processes, the nature of clinical manifestations (presence and expressiveness of intoxication, changes in the complete blood count). **Results.** We did not detect any difference in the characteristics of TB processes in children after exposure to TB with various spectra of drug resistance, including multi-drug resistance.

Keywords: children, TB, infection nidi, drug resistance.

The article was prepared under research topic no. 0515-2019-0016: "Personalized approaches to pulmonary TB treatment in children and adolescents".

ВВЕДЕНИЕ

Современная эпидемическая ситуация по ТБ в России характеризуется, с одной стороны, быстрым снижением показателя заболеваемости, с другой – формированием резервуара инфекции с МЛУ МБТ. Тенденция к росту ТБ с МЛУ МБТ (МЛУ ТБ) связана с улучшением молекулярно-генетической диагностики ТБ и расширением применения быстрых тестов определения лекарственной устойчивости МБТ [4, 10, 12].

В целом ряде научных исследований отражена особая тяжесть МЛУ ТБ у впервые выявленных взрослых пациентов с преобладанием распространенных деструктивных процессов с выраженными клинико-лабораторными проявлениями и низкая эффективность химиотерапии у этой категории больных [8, 9, 11].

Встречается и другое мнение: по своим первоначальным характеристикам МЛУ ТБ у впервые выявленных больных ТБ не отличается от процессов с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ [6].

Буракова М.В. и соавт. (2017) отмечают, что структура клинических форм ТБ среди впервые выявленных случаев не зависит от характера лекарственной устойчивости возбудителя [3].

Относительно детской возрастной группы имеются лишь единичные работы, отражающие клинико-рентгенологическую характеристику ТБ у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности МБТ. Неоспоримым фактом является то, что дети, проживающие в очаге туберкулезной инфекции, заражаются тем штаммом МБТ, который выделяет в окружающую среду источник инфекции [2]. Риск развития лекарственно устойчивого ТБ повышается у детей при контакте с больными хроническим ТБ, проживающих в «очагах смерти», в условиях множественных контактов с бактериовыделителями [1].

Изучив клиническое течение ТБ у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности МБТ, Лозовская М.Э. и соавт. (2019) показала, что у детей из очагов с МЛУ МБТ чаще встречались распространенные и осложненные процессы, при этом чаще наблюдались такие отягощающие факторы, как контакт с большим количеством источников инфекции и проживание детей в «очагах смерти» [7].

По данным Аксеновой В.А. и соавт. (2015), при наличии у ребенка собственной лекарственной устойчивости МБТ утяжеляется структура клинических форм, в 2 раза чаще, чем при сохраненной лекарственной чувствительности, встречаются деструктивные процессы [1].

Мы изучали характеристики туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта (не более 6 мес., 6 мес. – 2 года, более 2 лет) и установили, что у источников инфекции по мере увеличения длительности болезни отмечалось увеличение доли фиброзно-кавернозного ТБ легких и доли больных с МЛУ МБТ. У детей при общности основных характеристик туберкулезного процесса (превалирование в структуре клинических форм ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), значительной доли «малых форм» ТБ, процессов, выявленных с признаками кальцинации) в случаях более длительных контактов (более 2 лет) возрастала вероятность появления остропрогрессирующих процессов в связи с отрывами от диспансерного наблюдения [5].

Таким образом, целый ряд факторов влияют на развитие и течение ТБ у контактных лиц. Остается дискутабельным вопрос о влиянии лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции на характер туберкулезного процесса у ребенка.

Цель исследования: провести сравнительную оценку характеристик туберкулезного процесса у детей с ТБ органов дыхания, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с различными результатами микробиологического исследования мокроты у источника заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 196 детей в возрасте 3–12 лет ((средний возраст 7,8 ± 0,2); мальчиков – 87, девочек – 109) с впервые выявленными локальными формами ТБ органов дыхания, имевшие до заболевания контакт с больными ТБ взрослыми лицами с различными результатами микробиологического исследования мокроты. Все дети находились на обследовании и лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2015 по 2019 г. В соответствии с поставленной целью было сформировано 4 группы пациентов:

1-я группа (23 человека) – дети из контакта с источником инфекции без бактериовыделения;

2-я группа (39 человек) – дети из контакта с источником инфекции с бактериовыделением с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя;

3-я группа (27 человек) – дети из контакта с источником инфекции с бактериовыделением с наличием лекарственной устойчивости, но не МЛУ/ШЛУ;

4-я группа (107 человек) – дети из контакта с источником инфекции с бактериовыделением и наличием МЛУ/ШЛУ возбудителя.

Среди детей бактериовыделителей не было. В 3-х случаях в бронхоальвеолярном смыве с использованием молекулярно-генетических методов получены положительные результаты: обнаружена ДНК МБТ.

Были изучены структура клинических форм ТБ, фаза и распространенность туберкулезного процесса, характер клинических проявлений (наличие и выраженность симптомов интоксикации, изменений в клиническом анализе крови).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) для четырехпольных и произвольных таблиц, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ведущей клинической формой во всех группах являлся ТБ ВГЛУ: 1-я группа – 52,2%, 2-я группа – 64,1%, 3-я группа – 55,6%, 4-я группа – 46,7%, всего – 52,0%. Значительную, хотя и меньшую долю, составлял очаговый ТБ легких: 1-я группа – 21,7%, 2-я группа – 25,6%, 3-я группа – 25,9%, 4-я группа – 38,3%, всего – 32,1%. Другие клинические формы ТБ в целом составили 15,8% (31 чел.), в основном были представлены первичным туберкулезным комплексом: 1-я группа – 6 чел. (26,1%), 2-я группа – 4 чел. (10,3%), 3-я группа – 2 чел. (7,4%), 4-я группа – 10 чел. (9,3%); всего – 22 чел. (11,2%). Инфильтративный ТБ легких был диагностирован у 6 чел. (3,1%), в т.ч. во 2-й группе – у 1-го пациента, в 3-й группе – у 2-х пациентов, в 4-й группе – у 3-х пациентов. Диссеминированный ТБ легких (1 чел.) и туберкулезный плеврит/эмпиема плевры (2 чел.) встречались в 4-й группе. Различий по структуре клинических форм между группами не выявлено: $\chi^2 = 7,087$, критическое значение $\chi^2 = 12,592$, $p > 0,05$.

Доля процессов с признаками кальцинации во ВГЛУ или в очагах в легочной ткани была значительной во всех изучаемых группах: 1-я группа – 74,0%, 2-я группа – 61,5%, 3-я группа – 63,0%, 4-я группа – 52,3%, всего – 58,2%. В фазу уплотнения было выявлено 21,7% пациентов 1-й группы, 18,0% – 2-й группы, 25,9% – 3-й группы, 29,0% – 4-й группы, всего – 25,5%. Фаза инфильтрации составила 4,3%, 20,5%, 11,1%, 18,7% в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах соответственно, в целом наблюдалась у 16,3% пациентов. Различий между группами не выявлено: $\chi^2 = 6,552$, критическое значение $\chi^2 = 12,592$, $p > 0,05$.

В 37,2% случаев отмечалось осложненное течение туберкулезного процесса. Различий между группами по частоте встречаемости осложнений не выявлено: 1-я группа – 34,8%, 2-я группа – 41,0%, 3-я группа – 29,6%, 4-я группа – 38,3%: $\chi^2 = 1,021$, критическое значение $\chi^2 = 7,815$, $p > 0,05$.

Среди осложнений туберкулезного процесса у детей как в целом, так и в изучаемых группах в основном регистрировались очаги диссеминации в легочную ткань (83,6%), которые не утяжеляли клиническую симптоматику в связи с чем не влияли на выбор лечебной тактики: 1-я группа – 87,5%, 2-я группа – 93,8%, 3-я группа – 87,5%, 4-я группа – 78,1%. На долю более значимых осложнений, которые определяли необходимость применения индивидуализированных режимов химиотерапии, приходилось 16,4% (12 чел.). Осложнения, возникшие в результате нарушения бронхиальной проходимости, встречались у 10 чел. и, по данным КТ ОГК, были представлены в различных вариантах: от бронхолегочного поражения до ателектаза субсегментарной протяженности: в 1-й и 2-й группах – по 1 пациенту, в 4-й группе – у 8 пациентов,

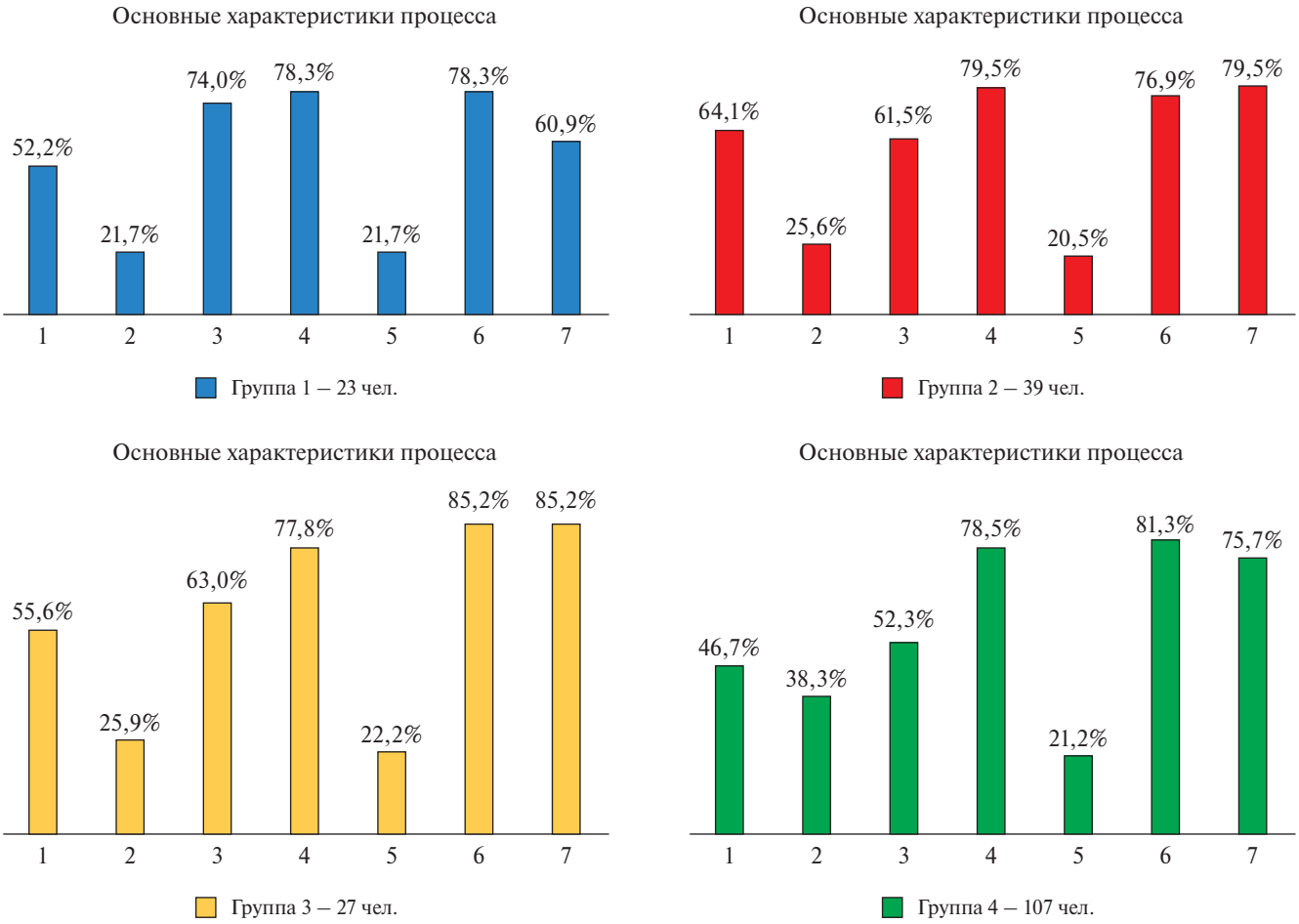

Рисунок. Основные характеристики туберкулезного процесса у детей в изучаемых группах: 1 – ТБ ВГЛУ; 2 – очаговый ТБ легких; 3 – процессы в фазе кальцинации; 4 – «малые формы» и ограниченные процессы; 5 – распространенные и осложненные процессы; 6 – наличие симптомов интоксикации; 7 – наличие изменений в клиническом анализе крови. По всем характеристикам достоверных различий между группами нет, $p < 0,05$.

Figure. The main characteristics of TB processes in children from the studied groups: 1 – ITLN TB; 2 – focal pulmonary TB; 3 – processes in the calcination phase; 4 – "small forms" and restricted processes; 5 – advanced and complicated processes; 6 – the presence of intoxication symptoms; 7 – the presence of changes in the complete blood count. There were no reliable differences between the groups, $p < 0.05$.

что в целом составило 13,7% (10 чел.), и сочетались с туберкулезным поражением бронхов в 4-х случаях. Специфическое поражение бронхов отмечено у 1 пациента 1-й группы и 3 пациентов 4-й группы, что составило 12,5% и 7,3% соответственно от общего числа осложнений в каждой из указанных групп. Распад легочной ткани отмечен у 2 пациентов (2,7%): у 1 пациента с инфильтративным ТБ легких из 1-й группы и у 1 пациента с диссеминированным ТБ легких в 4-й группе. По характеру осложнений различий между группами не выявлено: $\chi^2 = 2,297$, критическое значение $\chi^2 = 7,815$, $p > 0,05$.

По данным КТ ОГК была определена степень распространенности туберкулезного процесса у детей. Большинство процессов можно было отнести к «малым формам» и ограниченным поражениям (78,6%), на долю распространенных и осложненных приходилось 21,4%, $p < 0,05$. В изучаемых группах наблюдалось такое же соотношение. «Малые формы» и ограниченные процессы составили в 1-й группе 78,3%, во 2-й группе – 79,5%, в 3-й группе – 77,8%, в 4-й группе – 78,5%; распространенные и осложненные: 21,7%, 20,5%, 22,2%, 21,2% соответственно в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах ($\chi^2 = 0,548$, критическое значение $\chi^2 = 7,815$, $p > 0,05$).

Жалобы на момент выявления заболевания предъявляли 39 из 196 чел. (19,9%), преимущественно это были жалобы интоксикационного характера: снижение аппетита, повышенная утомляемость, повышенная потливость, длительно сохраняющийся субфебрилитет. Сочетание жалоб интоксикационного и респираторного харак-

тера отмечено у 7 пациентов (17,9%). Жалобы имели 34,8% пациентов 1-й группы, 17,9% – 2-й группы, 18,5% – 3-й группы, 17,8% – 4-й группы. У большинства пациентов во всех группах жалобы на момент выявления заболевания отсутствовали: 1-я группа – 65,2%, 2-я группа – 82,1%, 3-я группа – 81,5%, 4-я группа – 82,2%: $\chi^2 = 3,630$, критическое значение $\chi^2 = 7,815$, $p > 0,05$.

Наличие симптомов интоксикации отмечено в 80,6% случаев: 1-я группа – 78,3%, 2-я группа – 76,9%, 3-я группа – 85,2%, 4-я группа – 81,3%: $\chi^2 = 0,815$, критическое значение $\chi^2 = 7,815$, $p > 0,05$. Выраженность симптомов интоксикации как в целом, так и в изучаемых группах практически в равных долях была незначительной (47,5%) и умеренной (52,5%): 1-я группа – по 50,0%, 2-я группа – 53,3% и 46,7%, 3-я группа – 43,5% и 56,5%, 4-я группа – 46,0% и 54,0% соответственно.

Изменения в клиническом анализе крови были выявлены у 149 пациентов (76,0%): 1-я группа – 60,9% (14 пациентов), 2-я группа – 79,5% (31 пациент), 3-я группа – 85,2% (23 пациента), 4-я группа – 75,7% (81 пациент): $\chi^2 = 0,685$, критическое значение $\chi^2 = 7,815$, $p > 0,05$.

Достоверно чаще по сравнению с другими показателями крови наблюдались лимфопения (33,1%), лимфоцитоз (27,6%), лейкоцитоз (33,1%), моноцитоз (26,2%), эозинофилия (19,3%), $p < 0,05$. Значительно реже отмечалось увеличение палочкоядерных нейтрофилов (8,3%), снижение гемоглобина (6,9%), повышение СОЭ (6,9%). Степень отклонений от референтных значений была незначительной, в единичных случаях умеренной.

Ключевые характеристики туберкулезного процесса в изучаемых группах представлены на рисунке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По структуре клинических форм, фазам, распространенности, клинико-лабораторным характеристикам туберкулезные процессы у детей с впервые выявленными локальными формами ТБ органов дыхания из очагов с различными результатами микробиологического исследования мокроты у предполагаемого источника инфекции показали отсутствие различий по ключевым характеристикам, определяющим выбор лечебной тактики, что позволяет сделать вывод о том, что распространенность и тяжесть туберкулезного процесса у детей не зависят от характера лекарственной устойчивости возбудителя у источника туберкулезной инфекции.

В целом ТБ органов дыхания у детей можно охарактеризовать следующим образом:

1. Среди клинических форм превалируют две формы: ТБ ВГЛУ (52,0%) и очаговый ТБ легких (32,1%).

2. Более, чем в половине случаев туберкулезные процессы у детей выявляются при наличии кальцинации во ВГЛУ – 58,2%.

3. Большая часть процессов представлена «малыми формами» и ограниченными поражениями (78,6%), доля распространенных и осложненных процессов составляет 21,4%.

4. Интоксикационный синдром наблюдается в подавляющем большинстве случаев (80,6%): незначительной (47,5%) или умеренной степени выраженности (52,5%).

5. Изменения со стороны крови наблюдаются в 76,0% случаев и характеризуются незначительными отклонениями от референтных значений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М.* Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 1. – С. 19–24, https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-19-24
2. *Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Пахлавонова А.Д.* Очаг туберкулезной инфекции как риск развития туберкулеза у детей с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. – Т. 96. – № 1. – С. 11–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17
3. *Буракова М.В., Васильева И.А., Ваниев Э.В., Багдасарян Т.Р., Самойлова А.Г.* Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 63–66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66
4. *Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А.* Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5–17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
5. *Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Стерликова С.С., Евсеева Н.И.* Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. – Т. 96. – № 9. – С. 17–22. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-17-22
6. *Догорова О.Е., Петухова Н.Ю., Валь Н.С., Винокурова М.К.* Результаты и эффективность организации профильного отделения для лечения больных

туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в республике Саха (Якутия) // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – Т. 93. – № 6. – С. 54–55.
7. *Лозовская М.Э., Курова А.С., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Никифоренко Н.А., Мосина А.В.* Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий // Туберкулез и болезни легких. 2019. – Т. 97. – № 9. – С. 22–27. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-22-27
8. *Маркелов Ю.М.* Особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению его распространения в Карелии // *Вестник современной клинической медицины.* 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 50–54.
9. *Мякишева Т.В.* Туберкулез легких у пациентов молодого возраста с лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность лечения // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2013. – Т. 12 – № 4. – С. 80–84.
10. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. // *Туберкулез и болезни легких.* 2018. – Т. 96. – № 8. – С. 15–24. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
11. *Романова Е.В., Гусева В.А., Мишин В.Ю.* Эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2015. – № 2. – С. 85–86.
12. *Эргешов А.Э., Пунга В.В., Русакова Л.И., Стерликов С.А., Якимова М.А., Измайлова Т.В.* Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Российской Федерации // *Вестник Авиценны*. 2018. – Т. 20. – № 2–3. – С. 314–319. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2–3–314–319

REFERENCES

1. *Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M.* The nidus of tuberculosis infection and its role in tuberculosis development in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 1, pp. 19–24. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-19-24
2. *Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D.* The nidus of tuberculosis infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 11–17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17
3. *Burakova M.V., Vasilyeva I.A., Vaniev E.V., Bagdasaryan T.R., Samoilova A.G.* Chemotherapy effectiveness in new pulmonary TB patients with different timing of multiple drug resistance determination. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 63–66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66
4. *Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A.* Multidrug resistant TB worldwide and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5–17. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
5. *Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Sterlikova S.S., Evseeva N.I.* The description of the course of tuberculosis in the infection sources and children who developed tuberculosis after exposure to the infection for different periods of time. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 9, pp. 17–22. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-17-22
6. *Dogorova O.E., Petukhova N.Yu., Val N.S., Vinokurova M.K.* The results and the effectiveness of the establishment of a specialized department for patients with multidrug resistant pulmonary TB in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, vol. 93, no. 6, pp. 54–55. (In Russ.)
7. *Lozovskaya M.E., Kurova A.S., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V., Nikiforenko N.A., Mosina A.V.* The peculiarities of the clinical course and the chemotherapy of TB in children from the infection nidi with different spectra of drug susceptibility. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 22–27. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-22-27
8. *Markelov Yu.M.* The peculiarities of TB with multiple drug resistance and the priority activities aimed to control its spread in Karelia. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 50–54. (In Russ.)
9. *Myakisheva T.V.* Pulmonary TB with drug resistance and treatment outcomes in young patients. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 80–84. (In Russ.)
10. *Nechaeva O.B.* The epidemiological situation of TB in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15–24. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
11. *Romanova E.V., Guseva V.A., Mishin V.Yu.* The effectiveness of treatment of destructive pulmonary TB patients with multiple or extensive drug resistance. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniya*, 2015, no. 2, pp. 85–86. (In Russ.)
12. *Ergeshov A.E., Punga V.V., Rusakova L.I., Sterlikov S.A., Yakimova M.A., Izmailova T.V.* TB with multiple or extensive drug resistance in the Russian Federation. *Vestnik Avicenny*, 2018, vol. 20, no. 2–3, pp. 314–319. (In Russ.) DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2–3–314–319

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Губкина Марина Федоровна – д.м.н., главный научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

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

Хохлова Юлия Юрьевна – врач детского отделения детско-подросткового отдела
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Петракова Ирина Юрьевна – к.м.н., зав. детским отделением детско-подросткового отдела
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна – д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Стерликова Светлана Сергеевна – врач детского отделения детско-подросткового отдела
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia

Marina F. Gubkina, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher, Child and Adolescent Department, Central TB Research Institute; Professor, Phthisiology Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Julia Yu. Khokhlova, Physician, Child Unit, Child and Adolescent Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Irina Yu. Petrakova, Candidate of Medical Sciences, Head of Child Unit, Child and Adolescent Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Natalia V. Yukhimenko, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Child and Adolescent Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Svetlana S. Sterlikova, Physician, Child Unit, Child and Adolescent Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 3, с. 43–53

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ММР-1 И ОСОБЕННОСТИ КОЛЛАГЕНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

© 2021 г. Тарасова Л.Г.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия

Поступила 03.02.2021

У 157 больных лекарственно-чувствительным (ЛЧ) и лекарственно-устойчивым (ЛУ) туберкулезом (ТБ) легких ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани изучены особенности коллагенового обмена. Установлено, что при ЛЧ ТБ содержание провоспалительных цитокинов (IFN-γ, IL-1β, и TNF-α) до начала специфической терапии достоверно выше, а противовоспалительных (IL-10) – ниже, чем при ЛУ. В процессе этиотропной терапии в обоих случаях происходит постепенное снижение концентрации данных цитокинов. Для ЛУ ТБ, в особенности носителей 2G/2G генотипа гена ММР-1, характерна низкая продукция провоспалительных цитокинов на всех этапах специфической терапии ТБ, что способствует замедленному регрессу заболевания и повышенному фиброобразованию, а также увеличивает вероятность развития раннего рецидива заболевания.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, полиморфизм 1G/2G гена ММР-1, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-10, рецидив.

DOI: 10.7868/S2587667821030055

MMP1 GENE POLYMORPHISM AND FEATURES OF COLLAGEN METABOLISM IN PATIENTS WITH DRUG-SENSITIVE AND DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

Tarasova L.G.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Submitted as of 03.02.2021

The features of collagen metabolism were studied in 157 patients with drug-sensitive (DS) and drug-resistant (DR) tuberculosis (TB). It was found that before treatment in DS TB cases the concentration of proinflammatory cytokines (IFN-γ, IL-1β, and TNF-α) was reliably higher, while the concentration of anti-inflammatory cytokines (IL-10) was reliably lower than in DR TB cases. During etiotropic therapy gradual decrease in the concentration of the cytokines was observed in both DS and DR TB cases. Low production of proinflammatory cytokines at every stage of treatment was typical for DR TB cases, especially 2G/2G genotype carriers of the MMP1 gene, which contributed to delayed regression of the disease, elevated fibrosing, and increased risk of early relapses.

Keywords: drug-resistant tuberculosis, 1G/2G polymorphism of the MMP1 gene, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-10, relapse.

ВВЕДЕНИЕ

У многих пациентов с эффективно проведенным курсом химиотерапии ТБ легких наблюдаются признаки необратимого нарушения функции легких от локального пневмосклероза, банального утолщения плевры до бронхоэктазии, трахеобронхиального стеноза и тотального фиброза с рубцовой карциномой, которые могут постепенно нарастать, что, несомненно, требует проведения реабилитационных мероприятий у больных ТБ и во время основного курса противотуберкулезной терапии, и по его завершении [4, 7, 13, 14, 15]. Воспалительная реакция, приводящая к разрушению тканей, и в том числе к образованию полостей при ТБ, зависит от различных протеаз, но ключевыми ферментами являются коллагеназы (матриксные металлопротеазы –

MMPs) [18]. В присутствии культуры вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) H37Rv фибробласты усиленно синтезируют MMPs, тогда как авирулентные штаммы МБТ H37Ra стимулируют продукцию коллагена [10, 29]. То есть МБТ способны запускать экспрессию MMPs, а процессы репарации пораженной ткани, возникающие в дальнейшем вследствие эффективной противотуберкулезной терапии, подразумевают повышенное коллагенообразование, как правило, с изменением соотношения типов коллагена и их структуры [10, 22, 28]. B. Shammari и соавт. (2015) считают, что при ТБ деструкция коллагена происходит даже раньше, чем начинает вырабатываться адекватный иммунный ответ, косвенным доказательством которого является экспрессия продукции провоспалительных цитокинов на более поздних сроках [30]. Увеличение синтеза собственно MMPs может возрастать под воздействием цитокинов [1, 31]. Так, например, при массивной туберкулезной инфекции, сопровождающейся деструкцией легочной ткани, происходит увеличение продукции макрофагами MMP-1, что особенно ярко выражено в ткани, примыкающей к зоне кавитации [8]. Воздействуя на моноциты, МБТ избирательно активируют экспрессию MMP-1, а ингибиция TNF-α существенно ее снижает [16, 17, 23]. Цитокины могут выступать антагонистами по отношению друг к другу, например, при увеличении концентрации TNF-α происходит образование IL-6, который может угнетать его синтез [16, 17, 23]. IFN-γ, IL-4 и IL-10 подавляют экспрессию MMPs; индуцированную добавлением в культуру штаммов МБТ, но с помощью разных механизмов. Так, IFN-γ увеличивает секрецию TNF-α макрофагами, но снижает активность MMPs, IL-4 и IL-10, напротив, снижают в макрофагах содержание TNF-α [31]. IFN-γ посредством влияния на Sin3B подавляет транскрипцию гена коллагена I типа (COL1A2), а TGF-β, напротив, стимулирует фиброобразование, воздействуя на ген проколлагена I типа [9, 34]. Стимулирующие мутации в гене TGF B1, ответственного за синтез трансформирующего фактора роста β1, приводят к мультисистемной стимуляции процессов фиброзирования с ремоделированием легочной ткани [2]. Формирование лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам – важнейшая проблема современности, затрудняющая излечение больных, увеличивающая не только сроки специфической терапии, набор противотуберкулезных средств, необходимый для успешного курса, в свою очередь, повышающая вероятность развития неблагоприятных побочных реакций, но и значительно удорожающая это лечение. Резистентные к противотуберкулезным препаратам штаммы МБТ имеют в своем составе белки, которые способны стимулировать, активировать продукцию различных провоспалительных цитокинов, хемокинов (IL-8) и оксида азота в макрофагах и подавлять синтез противовоспалительных цитокинов, что объясняет некоторые особенности иммунного ответа организма хозяина при ЛУ ТБ [11, 25].

Полиморфизм гена MMP-1, осуществляющего регуляцию активности MMP-1, может выражаться в наличии одного гуанинового нуклеотида (1G), или же он может иметь вставку G (2G). В литературе встречаются единичные работы, свидетельствующие о негативном влиянии 2G/2G полиморфизма гена MMP-1 на тяжесть клинического течения ТБ. Например, установлено, что полиморфизм 1607 2G/2G гена MMP-1 в сочетании с полиморфизмом 2518 GG гена макрофагального белка хемоаттрактанта (MCP-1) в 13 раз повышает риск тяжелого течения болезни. В то же время имеются публикации, указывающие, что при полиморфизме 1G гена MMP-1 через год после завершения лечения ТБ чаще формируется распространенный легочный фиброз, он же связан с повышенным риском развития трахеобронхиального стеноза и эндобронхиального ТБ [19, 26]. Возможно, это связано с возрастающей в обеих случаях экспрессией MMP-1, что и приводит к повышенному разрушению ткани с последующим фиброзом [26, 27, 32, 33].

Цель исследования: изучить взаимосвязь между продукцией ряда цитокинов, участвующих в обмене коллагена у больных ЛУ и ЛЧ ТБ легких и полиморфизмом гена MMP-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 157 больных ТБ легких, получавших лечение в стационарных отделениях ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани.

На первом этапе исследования у 85 больных ТБ легких определялась концентрация IFN-γ, TNF-α, IL-1β и IL-10 в разгар болезни и в процессе специфической терапии; на втором этапе у 72 больных ТБ определялись полиморфизм гена MMP-1 и концентрация IFN-γ, TNF-α, IL-1β и IL-10.

Содержание IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ИФА-TNF-α», «ИФА-IL-1β», «ИФА-IFN-γ», «ИФА-IL-10» («Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Результат анализа вычисляли по калибровоч-

ному графику после измерения оптической плотности. В качестве контрольных значений концентрации цитокинов использовались данные ЗАО «Вектор-Бест». По данным обследования, 120 доноров в возрасте от 20 до 50 лет, концентрация IFN-γ не превышала 15 пг/мл (средняя величина нормы – 2 пг/мл). У 196 здоровых доноров концентрация TNF-α определялась в диапазоне 0–6 пг/мл (средняя величина нормы – 5 пг/мл). При обследовании 68 здоровых доноров содержание IL-1β было в диапазоне 0–11 пг/мл (средняя величина нормы – 1,6 пг/мл). У 105 здоровых доноров концентрация IL-10 была 0–20 пг/мл, (средняя величина нормы – 5 пг/мл). Определение полиморфизма гена ММР-1 осуществляли методом ПЦР (лаборатория НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАН, г. Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов произведена в среде Microsoft Excel 2013 с использованием пакета статистического анализа данных. Статистическая проверка выдвинутых гипотез выполнялась с помощью определения χ^2 и t-критерия Стьюдента для зависимых переменных с поправкой Бонферрони. Определялось «отношение шансов» (OR), «доверительный интервал» (CI). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза p = 95% и более ($p < 0,05$).

Из 85 больных ЛЧ ТБ был у 62 в возрасте от 18 до 55 лет (33,12 ± 11,33), ЛУ ТБ – у 23 больных ТБ легких в возрасте от 18 до 68 лет (37 ± 12,62). Критерием включения в исследование являлось выявление у пациентов активного ТБ легких. Критерием исключения было наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии (в том числе злокачественные новообразования, хронические неспецифические заболевания легких).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 23 обследованных выделяли ЛУ МБТ, в том числе монорезистентные штаммы – 17,4% (4) человека, полирезистентные штаммы – 30,4% (7) больных, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ была установлена у 47,8% (11) лиц, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – у 4,4% (1) больных.

В наблюдаемых группах среди клинических форм преобладали инфильтративный ТБ легких (66,1% – ЛЧ ТБ, 65,2% – ЛУ ТБ) и диссеминированный ТБ (12,9% – 1-я группа, 13,1% – ЛУ ТБ). Также встречались туберкулемы легкого (8,1% – ЛЧ ТБ и 8,7% – ЛУ ТБ), кавернозный ТБ легких

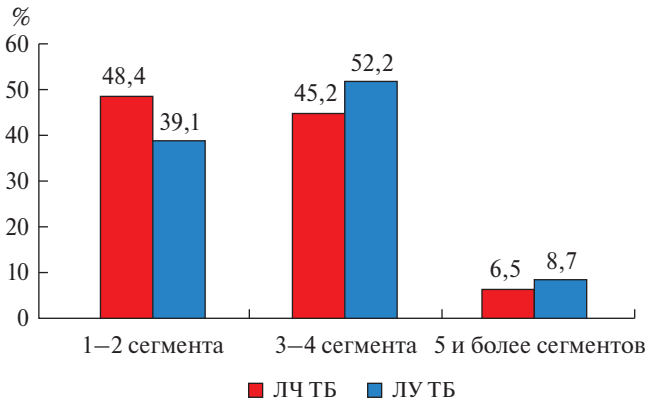

Рисунок 1. Распространенность процесса в легочной ткани у больных ЛЧ и ЛК ТБ легких (%).

Figure 1. The spread of TB process in the lung tissue in DS and DR TB cases (%).

(8,1% – ЛЧ ТБ, 8,7% – ЛУ ТБ) и очаговый ТБ легких (4,8% – 1 группа, 4,3% – ЛУ ТБ).

Фаза распада была выявлена у 33,9% (21) лиц ЛЧ ТБ и у 52,2% (12) пациентов с ЛУ ТБ. Ограниченные процессы в группе ЛЧ ТБ выявлены в 48,4% (30) случаев и в 39,1% (9) случаев – в группе ЛУ ТБ (рис. 1).

Известно, что при попадании в организм возбудителя ТБ, макрофаги, поглотив МБТ, экспрессируют на своей поверхности антигены микобактерий и начинают продуцировать в межклеточное пространство IL-1α, IL-1β и TNF-α. В ответ сенсибилизированные Т-лимфоциты синтезируют IFN-γ, IL-2, которые активируют миграцию макрофагов в сторону расположения МБТ, повышают ферментативную и бактерицидную активность макрофагов. При адекватном иммунном ответе каждое их последующее поколение становится все более иммунокомпетентным [21, 24].

IL-1β, IFN-γ и TNF-α, относясь к провоспалительным цитокинам, стимулируют бактерицидную активность, IL-10 обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, и, являясь в некотором роде антагонистами, они разнонаправлено влияют на коллагеновый обмен. Так, например, IFN-γ обладает антифибротическим действием, а IL-10, напротив, воздействуя на фибробласты, стимулирует коллагеногенез. Таким образом, определение данных показателей позволяет узнать особенности течения заболевания, определить эффективность специфической терапии, характер остаточных изменений и вероятность обострения и/или рецидива болезни.

До начала противотуберкулезной терапии содержание IL-10 у больных ТБ легких составило 12,47 ± 2,93 пг/мл, IL-1β – 8,59 ± 2,04 пг/мл, TNF-α – 5,54 ± 0,55 пг/мл, IFN-γ – 5,93 ± 3,02 пг/мл.

Таблица 1. Динамика IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α (пг/мл) у больных ТБ легких в процессе противотуберкулезной терапии

Table 1. The dynamics of IFN-γ, IL-1β, IL-10, and TNF-α (pg/ml) in pulmonary TB cases during treatment

	контроль пг/мл	до лечения пг/мл	через 1 мес. пг/мл	через 2 мес. пг/мл	через 4 мес. пг/мл	через 6 мес. пг/мл
IL-1β	1,6	8,59 ± 2,04**	1,70 ± 0,42	0,88 ± 0,33	1,32 ± 0,33	0,00
IL-10	5	12,47 ± 2,93**	4,01 ± 0,64	3,54 ± 0,53	3,17 ± 0,41	1,08 ± 0,73*
TNF-α	5	5,54 ± 0,55	0,87 ± 0,13	0,50 ± 0,19*	0,64 ± 0,17*	0,00
IFN-γ	2	5,93 ± 3,02*	6,04 ± 0,86*	5,32 ± 1,15*	4,26 ± 0,91	2,90 ± 1,53

* – достоверность различия данных пациентов и контроля ($p < 0,05$)
** – достоверность различия данных пациентов и контроля ($p < 0,001$)

* – reliability of differences between main cases and controls ($p < 0.05$)
** – reliability of differences between main cases and controls ($p < 0.001$).

Нами зафиксирована достоверно более высокая, чем в контроле, концентрация трех из четырех цитокинов – IFN-γ, IL-1β и IL-10 (табл. 1).

IL-1β стимулирует хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки и бактерицидную активность. Уровень IL-1β (8,59 ± 2,04 пг/мл) колебался в значительных пределах, достигая максимальных значений (84,93 пг/мл) при двухсторонней локализации специфического процесса с распадом легочной ткани. Концентрация IL-1β у 70,6% больных оставалась в пределах референтных значений (OR = 1,603, CI (95%) = 0,743–3,455).

Известно, что активированные макрофаги способны усиленно продуцировать агрессивные формы кислорода и перекись водорода, способствующие фагоцитозу возбудителя. Параллельно с участием TNF-α образуется оксид азота, который также способствует бактерицидному эффекту [6, 12]. Основным продуцентом TNF-α являются макрофаги, но он так же продуцируется моноцитами, лимфоцитами и гранулоцитами. Индукторами данного цитокина являются компоненты микроорганизмов, например, бактериальные липополисахариды. TNF-α является медиатором как деструкции ткани, так и ее регенерации в связи с его способностью индуцировать пролиферацию фибробластов и депозицию коллагена. В нашем наблюдении концентрация TNF-α у больных туберкулезом легких была в среднем на уровне 5,54 ± 0,55 пг/мл. Сохранение его концентрации на уровне референтных значений у 97,7% больных, возможно, свидетельствует об иммуносупрессии данных пациентов. (OR = 0,024, CI (95%) = 0,006–0,103). В частности, по литературным данным, моноциты периферической крови у пациентов с ЛУ ТБ не способны продуцировать оптимальное количество NO и цитокинов [5, 11, 21].

IFN-γ играет важную роль в развитии Т-клеточного иммунитета, снижение его продукции при бактериальных инфекциях препятствует элиминации возбудителя из организма и способствует прогрессированию заболевания. IFN-γ у подавляющего большинства пациентов (82,4%) был повышен (OR = 21,00, CI (95%) = 10,032–43,960).

IL-10 обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, INF-γ и т.д.). В целом, во время инфекций, вызванных внутриклеточными бактериями или патогенами, которые модулируют воспалительную реакцию, выработка IL-10 способствует устойчивости и распространению бактерий в организме хозяина, в то время как во время инфекций, вызванных внеклеточными бактериями, продукция IL-10 снижает повреждение тканей хозяина и способствует его выживанию [20]. Содержание IL-10 у больных ТБ легких составило 12,47 ± 2,93 пг/мл, в 50,6% случаев превысив референтные значения, причем наиболее высокие значения данного показателя отмечены при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани (r = 0,6), (OR = 9,214, CI (95%) = 4,226–20,091).

Этиотропная терапия ТБ проводилась с учетом распространенности процесса и наличия ЛУ или ЛЧ штаммов МБТ, сочетаясь с обязательным назначением патогенетической терапии. В процессе терапии концентрация TNF-α, IL-1β, IL-10 постепенно снижалась, становясь уже через 1 месяц ниже референтных значений, причем концентрация TNF-α и IL-1β через 6 месяцев лечения уменьшилась до уровня ниже чувствительности метода их определения. Содержание IFN-γ, напротив, через 1 месяц несколько увеличивалось, статистически значимо превышая дан-

Таблица 2. Динамика IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α (пг/мл) у больных ТБ легких в зависимости от наличия ЛЧ и ЛУ штаммов МБТ

Table 2. The dynamics of IFN-γ, IL-1β, IL-10, and TNF-α (pg/ml) in pulmonary TB cases depending on DS or DR TB

Показатель (пг/мл)	IL-1β		IL-10		TNF-α		IFN-γ	
группа	ЛЧ ТБ	ЛУ ТБ	ЛЧ ТБ	ЛУ ТБ	ЛЧ ТБ	ЛУ ТБ	ЛЧ ТБ	ЛУ ТБ
до лечения	11,23###	1,48***	7,18#	14,43*##	6,04	4,19**	10,4###	3,7*
через 1 мес.	2,05	1,07	4,28	3,86	1,0	0,64	5,03#	7,06##
через 2 мес.	1,82	0,21**	3,01	4,27	1,21	0**	4,6	5,53
через 4 мес.	1,88	1,04*	3,35	2,88	0,89	0,51	2,2	6,08##
через 6 мес.	0	0	0	2,15*	0	0	4,8#	1,0*
контроль	1,6 пг/мл		5 пг/мл		5 пг/мл		2 пг/мл	

* p ≤ 0,05 при сравнении групп ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ
** p ≤ 0,01 при сравнении групп ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ
*** p ≤ 0,001 при сравнении групп ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ
# p ≤ 0,05 при сравнении с контролем
p ≤ 0,01 при сравнении с контролем

* p ≤ 0.05 at comparison between DS and DR TB
** p ≤ 0.01 at comparison between DS and DR TB
*** p ≤ 0.001 at comparison between DS and DR TB
# p ≤ 0.05 at comparison with controls
p ≤ 0.01 at comparison with controls

ные контроля и затем, к 6 месяцам, постепенно снижалось (табл. 2).

Интересен факт, что если до начала противотуберкулезной терапии на высоте заболевания у больных ЛЧ ТБ отмечались более высокие цифры провоспалительных цитокинов, то при ЛУ ТБ, напротив, преобладала концентрация IL-10, относящегося к противоспалительным цитокинам, обладающим также и профиброти-ческим действием, стимулируя коллагеногенез, тогда как концентрация IFN-γ, обладающего помимо провоспалительного действия также и антифибропластическим за счет стимуляции MMPs, при ЛЧ ТБ была достоверно выше, чем при ЛУ ТБ (табл. 2).

ТБ возникает не потому, что в организм человека попадает возбудитель, а в связи с его способностью беспрепятственно размножаться, используя механизмы «ускользания» от иммунных клеток. Поскольку для ТБ, вызванного ЛУ штаммами МБТ, до начала специфической терапии и в ее процессе характерна концентрация IFN-γ, IL-1β и TNF-α достоверно ниже, чем для ЛЧ ТБ, а IL-10, напротив, выше, это позволяет предположить, что различия в продукции цитокинов при ТБ, вызванном ЛУ и ЛЧ МБТ, обусловлены особенностями реакции макроорганизма на ЛУ МБТ, и подобное иммунное «ускользание» патогена от иммунитета хозяина является важным фактором, который следует учитывать при неэффективности лечения и ТБ с лекарственной устойчивостью. Например, известно, что ЛУ МБТ, в отличие от ЛЧ МБТ, имеют в своем составе белок Rv0147, который способен стимулировать синтез INF-γ и подавлять IL-10 [11]. Возможно, макрофаги и моноциты, поглотив «мутантные» (ЛУ) штаммы МБТ, не способны полноценно взаимодействовать с антигенами микобактерий и, соответственно, продуцировать и/или стимулировать продукцию ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе ТБ.

Закономерности изменения уровня продукции IL-1β (r = 0,9), IL-10 (r = 0,84) и TNF-α (r = 0,9) в процессе лечения у больных ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ были однотипны, что подтверждалось обнаружением прямой сильной корреляционной связи на каждом этапе специфической терапии. Синтез IFN-γ, напротив, изменялся при ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ разнонаправлено (r = –0,2).

В процессе эффективной специфической терапии при ЛЧ ТБ достоверное снижение уровня IFN-γ (p ≤ 0,01), IL-1β (p ≤ 0,01), IL-10 (p ≤ 0,05) и TNF-α (p ≤ 0,05) констатировано через 1 месяц от начала лечения, причем концентрация IL-1β, TNF-α и IL-10 стала ниже данных контроля. Далее содержание исследованных цитокинов через 6 месяцев этиотропной терапии продолжало уменьшаться до уровня ниже чувствительности метода определения IL-1β, TNF-α и IL-10. Концентрация IFN-γ в сыворотке крови

была максимальна до начала терапии, далее постепенно снижалась до контрольных значений к 4-му месяцу, но через 6 месяцев вновь достоверно увеличивалась.

При ЛУ ТБ концентрация IL-1β (1,48 ± 0,32 пг/мл) и TNF-α (4,19 ± 0,51 пг/мл) до начала лечения была ниже показателей контроля, а содержание IFN-γ (3,7 ± 3,18 пг/мл) и IL-10 (14,43 ± 1,24 пг/мл) выше контрольных значений. Через 1 и 2 месяца отмечалось снижение синтеза данных цитокинов, затем, через 4 месяца увеличение, но данные колебания были статистически недостоверны. Через 6 месяцев концентрация IL-1β, IL-10 и TNF-α в данной группе снизилась до уровня ниже чувствительности метода определения (табл. 2).

На втором этапе исследования нами изучены особенности продукции цитокинов у 72 больных ТБ легких в зависимости от полиморфизма гена MMP-1 и варианта обнаружения ЛЧ или ЛУ штаммов МБТ. Носителями 1G/1G генотипа MMP-1 были 13 пациентов (18%), полиморфизм 2G/1G гена MMP-1 выявлен у 37 больных ТБ (51,4%) и 2G/2G гена MMP-1 – у 22 (30,6%). Достоверных отличий в выраженности клинической картины и распространенности поражения легочной ткани у пациентов в зависимости от полиморфизма гена MMP-1 по 1G и 2G не выявлено. В ранней нашей работе приводится их подробное сравнение [3].

Батериовыделителями были 95,8% (69) человек, ЛУ штаммы МБТ обнаружены у 61,5% (8) носителей 1G/1G генотипа MMP-1, 56,7% (21) – у носителей 2G/1G генотипа MMP-1 и 72,7% (16) – у носителей 2G/2G генотипа MMP-1.

При сохраненной чувствительности к противотуберкулезным препаратам концентрация IL-1β и IFN-γ у больных ТБ, не зависимо от генотипа гена MMP-1, была достоверно выше референтных значений (уровень TNF-α у носителей 2G/2G генотипа определялся ниже контрольных значений), тогда как при ЛУ ТБ TNF-α и IL-1β обнаруживались у пациентов в достоверно меньших, а IFN-γ и IL-10, наоборот, в достоверно больших концентрациях, чем в контроле ($p \le 0,05$). Установлено, что до начала специфической терапии концентрация TNF-α, IL-1β и IFN-γ у больных как ЛЧ ТБ, так и ЛУ ТБ зависела от генотипа MMP-1. Так, у носителей 1G/1G гена MMP-1 определялись максимальные значения данных цитокинов, а при полиморфизме 2G/2G – минимальные ($t = 3,5$ при $p < 0,05$ для TNF-α; $t = 4,8$ при $p < 0,05$ для IL-1β; $t = 3,7$ при $p < 0,05$ для IFN-γ). Однако статистически достоверны были и отличия между содержанием TNF-α, IL-1β, и IFN-γ у пациентов с ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ (при $\chi^2 = 6,4$ и $n = 3$ $p = 0,04$ для TNF-α; при $\chi^2 = 7,6$ и $n = 3$ $p = 0,02$ для IL-1β; при $\chi^2 = 6,0$ и $n = 3$ $p = 0,05$ для IFN-γ) (рис. 2, 3; табл. 3).

Максимальные значения концентрации IL-10 (как при ЛЧ ТБ, так и ЛУ ТБ), напротив, определялись у носителей 2G/2G генотипа, а минимальные – 1G/1G (при $\chi^2 = 6,8$ и $n = 3$ $p = 0,03$). При ЛУ ТБ концентрация IL-10 определялась достоверно выше, чем при ЛЧ ТБ (при $t = 5,2$ $p \le 0,05$).

Следовательно, низкая продукция TNF-α, IL-1β и IFN-γ и высокая – IL-10 у пациентов, имеющих 2G/2G полиморфизм гена MMP-1 по сравнению с носителями 1G/1G и 1G/2G генотипов гена MMP-1, могут способствовать более тяжелому течению заболевания и худшему его исходу с формированием распространенных остаточных изменений в легочной ткани.

После проведенного курса противотуберкулезной терапии у всех носителей 1G/1G полиморфизма гена MMP-1 (100% – 13 пациентов) произошло уменьшение инфильтрации, закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения и сформировались умеренные или большие остаточные изменения в легочной ткани. У носителей генотипа 2G/1G гена MMP-1 умеренные и большие остаточные изменения сформировались в 70,2% (26), а уменьшение инфильтрации

Таблица 3. Различия в концентрации IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α (пг/мл) у больных ЛЧ и ЛУ ТБ легких с определяемыми генотипами гена MMP-1

Table 3. The differences in concentrations of IFN-γ, IL-1β, IL-10, and TNF-α (pg/ml) in DS and DR TB cases with polymorphisms in the MMP1 gene

Полиморфизм гена MMP-1/цитокин	1G/1G		2G/1G		2G/2G	
	ЛЧ ТБ	ЛУ ТБ	ЛЧ ТБ	ЛУ ТБ	ЛЧ ТБ	ЛУ ТБ
IL-1β	t = 3,21, p = 0,0018		t = 3,3, p = 0,0014		t = 4,88, p = 0,00005	
TNF-α	t = 1,96, p = 0,053		t = 1,25, p = 0,21		t = 3,14, p = 0,002	
IFN-γ	t = 1,39, p = 0,16		t = 1,82, p = 0,07		t = 3,21, p = 0,0018	
IL-10	t = 3,36, p = 0,0011		t = 2,95, p = 0,04		t = 2,11, p = 0,037	

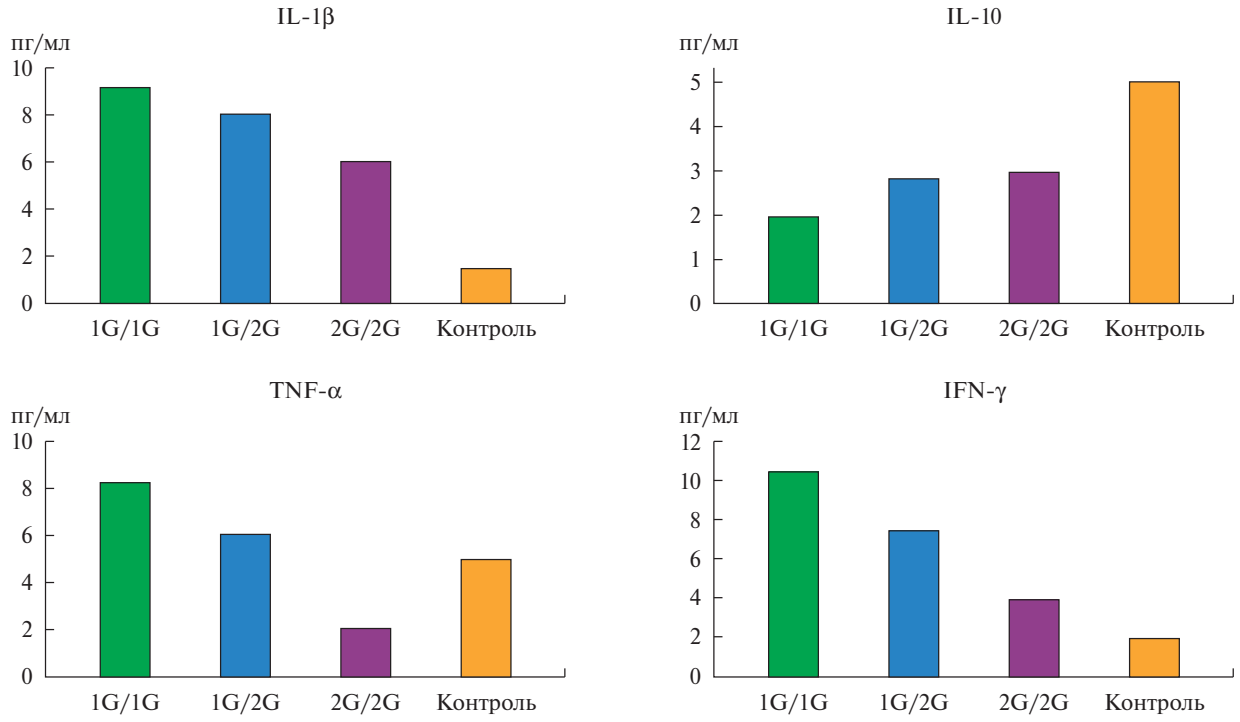

Рисунок 2. Особенности продукции IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α (пг/мл) в зависимости от полиморфизма 1G/2G гена MMP-1 у больных ЛЧ ТБ до начала противотуберкулезной терапии.

Figure 2. The peculiarities of IFN-γ, IL-1β, IL-10, and TNF-α (pg/ml) production depending on 1G/2G polymorphism in the MMP1 gene in DS TB cases before treatment.

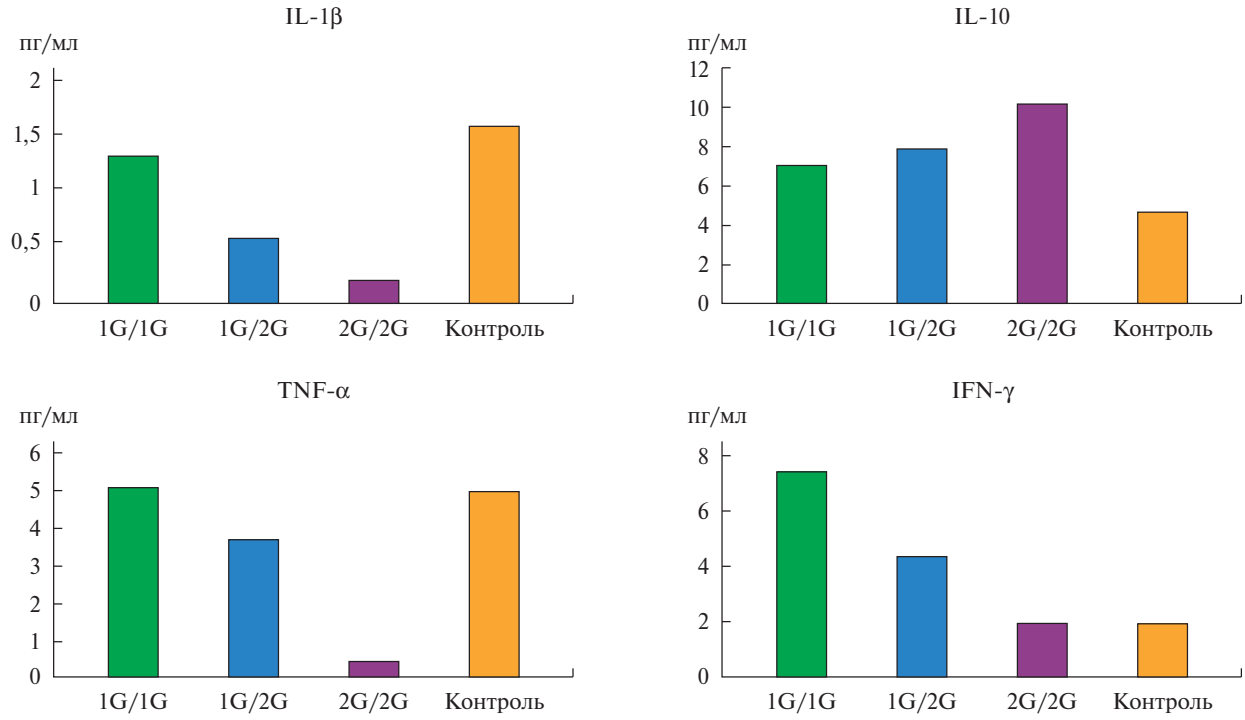

Рисунок 3. Особенности продукции IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α (пг/мл) в зависимости от полиморфизма 1G/2G гена MMP-1 у больных ЛУ ТБ до начала противотуберкулезной терапии.

Figure 3. The peculiarities of IFN-γ, IL-1β, IL-10, and TNF-α (pg/ml) production depending on 1G/2G polymorphism in the MMP1 gene in DR TB cases before treatment.

и прекращение бактериовыделения с сохранением деструкции легкого констатированы в 8,1% (3) случаев. При полиморфизме 2G/2G гена MMP-1 умеренные и большие остаточные изменения сформировались у 77,3% (17), сохранение полостей распада – у 18,2% (4) больных.

При определении частоты неблагоприятных исходов (ЧНИ) противотуберкулезной терапии в виде развития раннего рецидива заболевания в зависимости от генотипа гена MMP-1 (1G/1G, 1G/2G, 2G/2G) было установлено, что у пациентов с ЛУ ТБ с полиморфизмом 2G/2G гена MMP-1 неблагоприятные исходы возникают с частотой, равной 0,6, а у носителей 1G/1G или 1G/2G генотипа гена MMP-1 – 0,4. У больных ЛЧ ТБ, являющихся носителями 2G/2G генотипа гена MMP-1 ЧНИ = 0,4, в то время как у носителей 1G/1G или 1G/2G генотипа гена MMP-1 ЧНИ = 0,1. То есть 2G/2G полиморфизм гена MMP-1 оказывает существенное влияние на развитие раннего рецидива ТБ как в случае ЛУ ТБ, так и ЛЧ ТБ, но частота их возникновения в целом выше в группе больных с ЛУ ТБ, являющихся носителями 2G/2G генотипа гена MMP-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для ТБ легких характерна повышенная продукция IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α в разгар заболевания и снижение уровня их синтеза при затихании специфического процесса на фоне эффективной этиотропной терапии. Гиперпродукция Т-лимфоцитов, преимущественно Th2 звена, возникает на фоне снижения фагоцитарной активности клеток, о чем свидетельствует повышение содержания IL-10 у 50,6% обследованных, и IL-1β – у 29,4% больных. Максимальная концентрация IL-10 и IL-1β отмечается при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани. Экспрессия продукции исследованных цитокинов прямо зависит от того, какая это именно форма туберкулеза легких – ЛЧ или ЛУ. У больных ТБ легких, вызванным ЛЧ штаммами МБТ, содержание провоспалительных цитокинов до начала специфической терапии достоверно выше, а противовоспалительных – ниже, нежели у лиц, выделяющих ЛУ штаммы МБТ, причем максимальные различия зафиксированы для IL-1β ($p \leq 0{,}001$). В процессе этиотропной терапии в обоих случаях происходит постепенное снижение концентрации IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TNF-α в сыворотке крови. Для пациентов с ЛУ ТБ характерны признаки дисбаланса Th1/Th2 и иммуносупрессии, что проявляется у них угнетением Th1-клеток, ответственных за экспрессию провоспалительных цитокинов, на всех этапах специфической терапии заболевания.

Для больных ЛУ ТБ, в особенности являющихся носителями 2G/2G генотипа гена MMP-1, характерна низкая продукция провоспалительных цитокинов на всех этапах специфической терапии ТБ, что способствует замедленному регрессу заболевания и повышенному фиброобразованию, а также увеличивает вероятность развития раннего рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю.* Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2014. – № 1. – С. 57–62.
2. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 709 с.
3. *Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И.* Влияние делеции гена MMP-1 на экспрессию ведущих клинических синдромов и эффективность терапии у больных туберкулезом легких // *Технологии живых систем.* 2017. – № 3. – С. 52–57.
4. *Barazzutti H., Paleiron N., Brochot C., Berard H.* An unusual development following anti-tuberculous treatment: Obstructive inflammatory granuloma. [Article in French] *Rev. Mal. Respir.*, 2019, vol. 36, no. 4, pp. 553–556.
5. *Butov D.O., Kuzhko M.M., Makeeva N.I., Butova T.S., Stepanenko H.L., Dudnyk A.B.* Association of interleukins genes polymorphisms with multi-drug resistant tuberculosis in Ukrainian population. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2016, vol. 84, no. 3, pp. 168–173.
6. *Cardona P.J.* Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. [Article in English, Spanish] *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2018, vol. 36, no. 1, pp. 38–46.
7. *Daniels K.J., Irusen E., Pharaoh H., Hanekom S.* Post-tuberculosis health-related quality of life, lung function and exercise capacity in a cured pulmonary tuberculosis population in the Breede Valley District, South Africa. *S. Afr. J. Physiother.*, 2019, vol. 31, no. 75 (1), p. 1319.
8. *Elkington P.T., O'Kane C.M., Friedland J.S.* The paradox of matrix metalloproteinases in infectious disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, vol. 142, no. 1, pp. 12–20.
9. *Giménez A., Duch P., Puig M., Gabasa M., Xaubet A., Alcaraz J.* Dysregulated collagen homeostasis by matrix stiffening and TGF-β1 in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis patients: Role of FAK. *Akt. Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 16, no. 18 (11), p. 2431.
10. *González-Avila G., Sandoval C., Herrera M.T., Ruiz V., Sommer B., Sada E., Ramos C., Sarabia M.C.* Interstitial collagen turnover during airway remodeling in acute and chronic experimental asthma. *Exp. Ther. Med.*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 1419–1427.
11. *Hadizadeh Tasbiti A., Yari S., Siadat S.D., Tabarsi P., Saeedfar K., Yari F.* Cellular immune response in MDR-TB patients to different protein expression of MDR and susceptible Mycobacterium tuberculosis:

Rv0147, a novel MDR-TB biomarker. *Immunol. Res.*, 2018, vol. 66, no. 1, pp. 59–66.
12. *Howard N.C., Khader S.A.* Immunometabolism during Mycobacterium tuberculosis infection. *Trends Microbiol.*, 2020, vol. 28, no. 10, pp. 832–850.
13. *Irfan M.* Post-tuberculosis pulmonary function and noninfectious pulmonary disorders. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, s. 1, p. 57.
14. *Méchaï F., Fock-Yee C., Bouvry D., Raffetin A.* Pulmonary tuberculosis: Radiological evolution of bronchopulmonary lesions at the end of treatment. *Rev. Mal. Respir.*, 2019, vol. 36, no. 1, pp. 22–30.
15. *Meghji J., Lesosky M., Joekes E., Banda P., Rylance J., Gordon S., Jacob J., Zonderland H., MacPherson P., Corbett E.L., Mortimer K., Squire S.B.* Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort. *Thorax*, 2020, vol. 7, no. 3, pp. 269–278.
16. *Mezouar S., Mege J.L.* Changing the paradigm of IFN-γ at the interface between innate and adaptive immunity: Macrophage-derived IFN-γ. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, vol. 108, no. 1, pp. 419–426.
17. *Lee S.W., Liu C.W., Hu J.Y., Chiang L.M., Chuu C.P., Wu L.S., Kao Y.H.* Suppressors of cytokine signaling in tuberculosis, *PLOS One*, 2017, vol. 21, no. 12 (4), p. e0176377.
18. *Ong W.M., Elkington P.T, Friedland J.S.* Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 1, pp. 9–18.
19. *Pathak V., Shepherd R.W., Shojaee S.* Tracheobronchial tuberculosis. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 12, pp. 3818–3825.
20. *Peñaloza H.F., Noguera L.P., Riedel C.A., Bueno S.*M. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 18, no. 9, p. 2047.
21. *Pinheiro R.O., de Oliveira E.B., Dos Santos G., Sperandio da Silva G.M., de Andrade Silva B.J., Teles R.M., Milagres A., Sarno E.N., Dalcolmo M.P., Sampaio E.P.* Different immunosuppressive mechanisms in multidrug-resistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2013, vol. 171, no. 2, pp. 210–219.
22. *Sabir N., Hussain T., Mangi M.H., Zhao D., Zhou X.* Matrix metalloproteinases: Expression, regulation, and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell. Prolif.*, 2019, vol. 52, no. 4, p. e12649.
23. *Silva M.V., Tiburcio M.G., Machado J.R., Silva D.A., Rodrigues D.B., Rodrigues V., Oliveira C.J.* Complexity and controversies over the cytokine profiles of T helper cell subpopulations in tuberculosis. *J. Immunol. Res.*, 2015, vol. 2015, 13 p., ID: 639107.
24. *Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C., Campo M., Alter G., Fortune S., Schurr E., Wallis R.S., Churchyard G., Mayanja-Kizza H., Boom W.H., Hawn T.R.* Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 575–589.
25. *Rastogi R., Kumar A., Kaur J., Saini V., Kaur J., Bhatnagar A.* Rv0646c, an esterase from *M. tuberculosis*, up-regulates the host immune response in THP-1 macrophages cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2018, vol. 447, no. 1–2, pp. 189–202.
26. *Ravimohan S., Tamuhla N., Kung S.J., Nfanyana K., Steenhoff A.P., Gross R., Weissman D., Bisson G.P.* Matrix metalloproteinases in tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome and impaired lung function among advanced HIV/TB co-infected patients initiating antiretroviral therapy. *EBioMedicine*, 2015, vol. 25, no. 3, pp. 100–107.
27. *Rohlwink U.K., Walker N.F., Ordonez A.A., Li Y.J., Tucker E.W., Elkington P.T., Wilkinson R.J., Wilkinson K.A.* Matrix metalloproteinases in pulmonary and central nervous system tuberculosis – A review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 18, no. 20(6), p. e1350.
28. *Salgame P.* MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1686–1688.
29. *Sarathy J.P. Dartois V.* Caseum: a niche for Mycobacterium tuberculosis drug-tolerant persisters. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2020, vol. 33, no. 3, p. e00159–19.
30. *Shammari B.Al., Shiomi T., Tezera L., Bielecka M.K., Workman V., Sathyamoorthy T., Mauri F., Jayasinghe S.N., Robertson B.D., D'Armiento J., Friedland J.S., Elkington P.T.* The extracellular matrix regulates granuloma necrosis in tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 1, no. 212(3), pp. 463–473.
31. *Yamauchi M., Kinjo T., Parrott G., Miyagi K., Haranaga S., Nakayama Y., Chibana K., Fujita K., Nakamoto A., Higa F., Owan I., Yonemoto K., Fujita J.* Diagnostic performance of serum interferon gamma, matrix metalloproteinases, and periostin measurements for pulmonary tuberculosis in Japanese patients with pneumonia. *PLOS One*, 2020, vol. 9, no. 15(1), p. e0227636.
32. *Zhou Y., Gao Q., He D., Deng A., Huang R., Li Y., Tan C., Guo C., Guo Q., Wang L., Yang G., Zhang H.* Matrix metalloproteinase-1 promoter-1607 bp 1G/2G polymorphism associated with increased risk of spinal tuberculosis in Southern Chinese Han population. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2017, vol. 31, no. 6, p. e22136.
33. *Wang C.H., Lin H.C., Lin S.M., Huang C.D., Liu C.Y., Huang K.H., Hsieh L.L., Chung K.F., Kuo H.*P. MMP-1(-1607G) polymorphism as a risk factor for fibrosis after pulmonary tuberculosis in Taiwan. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 627–634.
34. *Weng X., Cheng X., Wu X., Xu H., Fang M., Xu Y.* Sin3B mediates collagen type I gene repression by interferon gamma in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, pii: S0006-291X(14)00600-7.

REFERENCES

1. *Zaitseva E.L., Tokmakova A.Yu.* The role of growth factors and cytokines in reparative processes in the soft tissues of diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus*, 2014, no. 1, pp. 57–62. (In Russ.)
2. *Kadurina T.I., Gorbunova V.N.* Dysplasia of connective tissue: Guidelines for physicians. St. Petersburg, ELBI-SPb, 2009, 709 p. (In Russ.)
3. *Tarasova L.G., Streltsova E.N., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I.* The influence of MMP1 gene deletion on the expression of major clinical syndromes and the effectiveness of therapy in pulmonary tuberculosis. *Tekhnologii zhyvykh sistem*, 2017, no. 3, pp. 52–57. (In Russ.)

4. *Barazzutti H., Paleiron N., Brochot C., Berard H.* An unusual development following anti-tuberculous treatment: Obstructive inflammatory granuloma. [Article in French] *Rev. Mal. Respir.*, 2019, vol. 36, no. 4, pp. 553–556.
5. *Butov D.O., Kuzhko M.M., Makeeva N.I., Butova T.S., Stepanenko H.L., Dudnyk A.B.* Association of interleukins genes polymorphisms with multi-drug resistant tuberculosis in Ukrainian population. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2016, vol. 84, no. 3, pp. 168–173.
6. *Cardona P.J.* Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. [Article in English, Spanish] *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2018, vol. 36, no. 1, pp. 38–46.
7. *Daniels K.J., Irusen E., Pharaoh H., Hanekom S.* Post-tuberculosis health-related quality of life, lung function and exercise capacity in a cured pulmonary tuberculosis population in the Breede Valley District, South Africa. *S. Afr. J. Physiother.*, 2019, vol. 31, no. 75 (1), p. 1319.
8. *Elkington P.T., O'Kane C.M., Friedland J.S.* The paradox of matrix metalloproteinases in infectious disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, vol. 142, no. 1, pp. 12–20.
9. *Giménez A., Duch P., Puig M., Gabasa M., Xaubet A., Alcaraz J.* Dysregulated collagen homeostasis by matrix stiffening and TGF-β1 in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis patients: Role of FAK. *Akt. Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 16, no. 18 (11), p. 2431.
10. *González-Avila G., Sandoval C., Herrera M.T., Ruiz V., Sommer B., Sada E., Ramos C., Sarabia M.C.* Interstitial collagen turnover during airway remodeling in acute and chronic experimental asthma. *Exp. Ther. Med.*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 1419–1427.
11. *Hadizadeh Tasbiti A., Yari S., Siadat S.D., Tabarsi P., Saeedfar K., Yari F.* Cellular immune response in MDR-TB patients to different protein expression of MDR and susceptible Mycobacterium tuberculosis: Rv0147, a novel MDR-TB biomarker. *Immunol. Res.*, 2018, vol. 66, no. 1, pp. 59–66.
12. *Howard N.C., Khader S.A.* Immunometabolism during Mycobacterium tuberculosis infection. *Trends Microbiol.*, 2020, vol. 28, no. 10, pp. 832–850.
13. *Irfan M.* Post-tuberculosis pulmonary function and noninfectious pulmonary disorders. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, s. 1, p. 57.
14. *Méchaï F., Fock-Yee C., Bouvry D., Raffetin A.* Pulmonary tuberculosis: Radiological evolution of bronchopulmonary lesions at the end of treatment. *Rev. Mal. Respir.*, 2019, vol. 36, no. 1, pp. 22–30.
15. *Meghji J., Lesosky M., Joekes E., Banda P., Rylance J., Gordon S., Jacob J., Zonderland H., MacPherson P., Corbett E.L., Mortimer K., Squire S.B.* Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort. *Thorax*, 2020, vol. 7, no. 3, pp. 269–278.
16. *Mezouar S., Mege J.L.* Changing the paradigm of IFN-γ at the interface between innate and adaptive immunity: Macrophage-derived IFN-γ. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, vol. 108, no. 1, pp. 419–426.
17. *Lee S.W., Liu C.W., Hu J.Y., Chiang L.M., Chuu C.P., Wu L.S., Kao Y.H.* Suppressors of cytokine signaling in tuberculosis, *PLOS One*, 2017, vol. 21, no. 12 (4), p. e0176377.
18. *Ong W.M., Elkington P.T, Friedland J.S.* Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 1, pp. 9–18.
19. *Pathak V., Shepherd R.W., Shojaee S.* Tracheobronchial tuberculosis. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 12, pp. 3818–3825.
20. *Peñaloza H.F., Noguera L.P., Riedel C.A., Bueno S.M.* Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 18, no. 9, p. 2047.
21. *Pinheiro R.O., de Oliveira E.B., Dos Santos G., Sperandio da Silva G.M., de Andrade Silva B.J., Teles R.M., Milagres A., Sarno E.N., Dalcolmo M.P., Sampaio E.P.* Different immunosuppressive mechanisms in multidrug-resistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2013, vol. 171, no. 2, pp. 210–219.
22. *Sabir N., Hussain T., Mangi M.H., Zhao D., Zhou X.* Matrix metalloproteinases: Expression, regulation, and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell. Prolif.*, 2019, vol. 52, no. 4, p. e12649.
23. *Silva M.V., Tiburcio M.G., Machado J.R., Silva D.A., Rodrigues D.B., Rodrigues V., Oliveira C.J.* Complexity and controversies over the cytokine profiles of T helper cell subpopulations in tuberculosis. *J. Immunol. Res.*, 2015, vol. 2015, 13 p., ID: 639107.
24. *Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C., Campo M., Alter G., Fortune S., Schurr E., Wallis R.S., Churchyard G., Mayanja-Kizza H., Boom W.H., Hawn T.R.* Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 575–589.
25. *Rastogi R., Kumar A., Kaur J., Saini V., Kaur J., Bhatnagar A.* Rv0646c, an esterase from *M. tuberculosis*, up-regulates the host immune response in THP-1 macrophages cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2018, vol. 447, no. 1–2, pp. 189–202.
26. *Ravimohan S., Tamuhla N., Kung S.J., Nfanyana K., Steenhoff A.P., Gross R., Weissman D., Bisson G.P.* Matrix metalloproteinases in tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome and impaired lung function among advanced HIV/TB co-infected patients initiating antiretroviral therapy. *EBioMedicine*, 2015, vol. 25, no. 3, pp. 100–107.
27. *Rohlwink U.K., Walker N.F., Ordonez A.A., Li Y.J., Tucker E.W., Elkington P.T., Wilkinson R.J., Wilkinson K.A.* Matrix metalloproteinases in pulmonary and central nervous system tuberculosis – A review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 18, no. 20(6), p. e1350.
28. *Salgame P.* MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1686–1688.
29. *Sarathy J.P. Dartois V.* Caseum: a niche for Mycobacterium tuberculosis drug-tolerant persisters. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2020, vol. 33, no. 3, p. e00159-19.
30. *Shammari B.Al., Shiomi T., Tezera L., Bielecka M.K., Workman V., Sathyamoorthy T., Mauri F., Jayasinghe S.N., Robertson B.D., D'Armiento J., Friedland J.S., Elkington P.T.* The extracellular matrix regulates granuloma necrosis in tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 1, no. 212(3), pp. 463–473.

31. *Yamauchi M., Kinjo T., Parrott G., Miyagi K., Haranaga S., Nakayama Y., Chibana K., Fujita K., Nakamoto A., Higa F., Owan I., Yonemoto K., Fujita J.* Diagnostic performance of serum interferon gamma, matrix metalloproteinases, and periostin measurements for pulmonary tuberculosis in Japanese patients with pneumonia. *PLOS One*, 2020, vol. 9, no. 15(1), p. e0227636.
32. *Zhou Y., Gao Q., He D., Deng A., Huang R., Li Y., Tan C., Guo C., Guo Q., Wang L., Yang G., Zhang H.* Matrix metalloproteinase-1 promoter-1607 bp 1G/2G polymorphism associated with increased risk of spinal tuberculosis in Southern Chinese Han population. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2017, vol. 31, no. 6, p. e22136.
33. *Wang C.H., Lin H.C., Lin S.M., Huang C.D., Liu C.Y., Huang K.H., Hsieh L.L., Chung K.F., Kuo H.P.* MMP-1(–1607G) polymorphism as a risk factor for fibrosis after pulmonary tuberculosis in Taiwan. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 627–634.
34. *Weng X., Cheng X., Wu X., Xu H., Fang M., Xu Y.* Sin3B mediates collagen type I gene repression by interferon gamma in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, pii: S0006–291X(14)00600-7.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 21

Тарасова Людмила Геннадиевна – к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии
Тел.: +7 (927) 560-08-37
E-mail: tarasova_lg@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Astrakhan State Medical University
21, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia

Ludmila G. Tarasova, Candidate of Medical Sciences, Docent, Phthisiology Department
Tel.: +7 (927) 560-08-37
E-mail: tarasova_lg@list.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 3, с. 54–60

СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. tuberculosis* У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

© 2021 г. Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия

Поступила 22.03.2021

Актуальной проблемой для современной фтизиатрии является значительный рост за последние годы числа случаев туберкулеза (ТБ), вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя, в том числе среди впервые выявленных лиц как во всем мире, так и во многих регионах нашей страны. **Цель исследования:** изучить структуру и спектр лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) среди впервые выявленных больных ТБ органов дыхания. **Материалы и методы.** Обследован 81 пациент с впервые выявленным ТБ органов дыхания в возрасте 19–75 лет, поступивший на стационарное лечение в отделения терапии туберкулеза легких в период с января по август 2020 г. Больным проводились стандартные и дополнительные методы диагностики, в том числе микробиологические методы с определением чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). **Результаты.** Показатель заболеваемости ТБ, в том числе вызванным МБТ с множественной ЛУ (МЛУ), в Астраханской области (АО) за 2019 г. превышает в 2 раза таковой по Российской Федерации. Установлено, что в исследуемой группе пациентов с впервые установленным ТБ преобладали лица мужского пола, молодого возраста, не работающие, проживающие в сельских районах области, злоупотребляющие табакокурением и алкоголем, с деструктивным ТБ и наличием сопутствующей патологии. По клинической характеристике у впервые выявленных больных отмечалось преобладание инфильтративного ТБ органов дыхания с распадом в легочной ткани. У всех больных установлено наличие возбудителя ТБ, при этом у 94% больных выявлена ЛУ МБТ, из них у 74% пациентов выделены штаммы МБТ с МЛУ. Наибольшую долю составили штаммы МБТ с ЛУ к препаратам основной группы: изониазиду (H) – 96%, рифампицину (R) – 74% и стрептомицину (S) – 71%, при этом монорезистентности к R не установлено, так как все штаммы, устойчивые к R, имели устойчивость и к H, отражая уровень МЛУ. **Заключение.** Данные исследования показывают спектр ЛУ МБТ, циркулирующих на исследуемой территории. У впервые выявленных пациентов с ТБ органов дыхания установлено преобладание штаммов МБТ, резистентных к HR и HR в комбинации с аминогликозидами, что необходимо учитывать при выборе препаратов резерва в схеме лечения.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, впервые выявленные больные, Mycobacterium tuberculosis, лекарственная устойчивость, структура, спектр, противотуберкулезные препараты.

DOI: 10.7868/S2587667821030067

THE STRUCTURE OF *M. tuberculosis* DRUG RESISTANCE IN NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TB CASES

Ryzhkova O.A., Streltsova E.N.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Submitted as of 22.03.2021

Significant growth in the number of TB cases caused by drug resistant mycobacteria, including newly diagnosed cases, globally and in many regions of the Russian Federation has become an urgent challenge for modern phthisiology. **Aim:** To study the structure and the spectrum of *M. tuberculosis* drug resistance (DR) in newly diagnosed pulmonary TB cases. **Materials and methods.** We studied 81 cases with newly diagnosed pulmonary TB aged 19-75 years admitted to hospital from January through August 2020. They were examined by standard and auxiliary diagnostic methods, including microbiology methods with drug susceptibility testing. **Results.** TB incidence, including DR cases, in Astrakhan region twice exceeded TB incidence in the Russian Federation in 2019. We established that young men, unemployed, from rural areas, smokers, or alcoholics, prevailed among newly diagnosed TB cases. They mainly had destructive TB with comorbidities. Clinically, infiltrative pulmonary TB with lung cavities predominated in newly diagnosed cases. M. tuberculosis was detected in all cases; DR was determined in 94%, MDR – in 74% of them. The largest proportion of DR accounted for major drugs: isoniazid (H) – 96%, rifampicin (R) – 74%, and streptomycin (S) – 71%. We did not establish monoresistance to R, since all rifampicin resistant strains were also resistant to H, contributing to MDR. **Conclusion.** Our findings demonstrate the spectrum of DR mycobacteria circulating in the region. *M. tuberculosis* strains resistant to HR or HR plus aminoglycosides predominated in newly diagnosed pulmonary TB cases, which should be considered when second-line drugs are administered.

Keywords: pulmonary TB, newly diagnosed cases, Mycobacterium tuberculosis, drug resistance, structure, spectrum, TB drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой для современной фтизиатрии является значительный рост за последние годы числа случаев ТБ, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя, в том числе среди впервые выявленных лиц как во всем мире, так и многих регионах нашей страны [8, 10, 20, 23]. ЛУ – способность микроорганизма сохранять свою жизнеспособность при воздействии на него лекарственных препаратов. Это важное свойство его изменчивости, которое по своей природе обусловлено развитием одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ. Формирование ее обусловлено неадекватным воздействием ПТП, что и обеспечивает селективный отбор устойчивых штаммов [6, 21, 22]. По видам выделяют первичную и вторичную ЛУ, в зависимости от условий ее установления, по спектру: монорезистентность – устойчивость МБТ только к одному ПТП; полирезистентность – ЛУ к двум и более ПТП, кроме комбинации H и R; МЛУ МБТ – это одновременно устойчивость к H и R, независимо от наличия устойчивости к другим ПТП. Предширокая ЛУ (пре-ШЛУ) – лекарственная устойчивость МБТ к H и R в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или к резервному инъекционному препарату (аминогликозиду или полипептиду) и широкая ЛУ (ШЛУ)[1] – это устойчивость МБТ к H, R в сочетании с устойчивостью к фторхинолону и резервному инъекционному препарату (аминогликозиду или полипептиду) [12, 16]. Определение ЛУ МБТ служит важным показателем эпидемической напряженности по ТБ в отдельных регионах и даже в масштабах страны, а также является решающим фактором для выбора оптимальной комбинации препаратов, своевременного лечения и прогноза течения заболевания, способствуя раннему прекращению бактериовыделения и распространению резистентных штаммов возбудителя в популяции [3, 5, 18]. ТБ, вызванный МЛУ МБТ является наиболее тяжелым проявлением данного заболевания, требующим лечения в особых стационарных условиях и представляющим серьезную опасность для окружающих [7].

Согласно клиническим рекомендациям (2020 г.), впервые выявленный пациент с ТБ («новый случай») – это пациент с ТБ, который ранее не принимал ПТП в виде курса лечения ТБ или принимал их менее 1 месяца [17]. Получены данные, что каждый четвертый пациент с впервые выявленным ТБ имеет МЛУ МБТ [1]. Несмотря на высокие экономические затраты на лечение больных ТБ, вызванным МБТ с МЛУ, эффективность химиотерапии у таких пациентов остается невысокой [4, 14]. Астраханская область входит в ряд областей с неблагополучной ситуацией по распространению ТБ, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами, в частности, за период с 2006 по 2016 г. область доминирует по выявлению ЛУ к препаратам 1-го ряда (изониазиду, стрептомицину, рифампицину и этамбутолу) у впервые выявленных больных [13]. Регионарную структуру ЛУ возбудителя необходимо учитывать при эмпирическом выборе ПТП для лечения больных ТБ до получения результатов бактериологического исследования, а также при планировании закупок ПТП [9, 11].

Цель исследования: изучить структуру и спектр ЛУ МБТ среди впервые выявленных больных ТБ органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 81 больной с впервые установленным диагнозом ТБ органов дыхания и бактериовыделением (мужчин – 54, женщин – 28) в возрасте 19–75 лет, поступивший на стационарное лечение в отделения терапии туберкулеза легких стационара № 3 ГБУЗ АО ОКПТД г. Астрахани в период с января по август 2020 г., отчетная медицинская документация ГБУЗ АО ОКПТД. Из методов исследования применялись: анализ эпидемиологических показателей по ТБ, общепринятые клинико-лабораторные методы, бактериоскопические (простая и люминесцентная микроскопия) и бактериологические методы исследования мокроты/БАЛ (посев на плотные и жидкие среды BACTEC MGIT 320), ПЦР «АмплиТуб-МЛУ-РВ» в реальном времени с определением чувствительности МБТ к ПТП, рентгенологические, эндоскопические и другие дополнительные методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатель заболеваемости ТБ в Астраханской области за 2019 г. превышает таковой по Российской Федерации практически в 2 раза

[1]По новому определению ВОЗ, размещенному на официальном сайте (https://www.who.int) 21.01.2021 г., «ШЛУ-ТБ – ТБ, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, которые соответствуют определению МЛУ/РУ-ТБ и которые также устойчивы к любому препарату из группы фторхинолонов и по крайней мере к одному дополнительному препарату группы А (левофлоксацин, моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид)». Работа по подготовке настоящей статьи была выполнена до публикации нового определения ШЛУ МБТ.

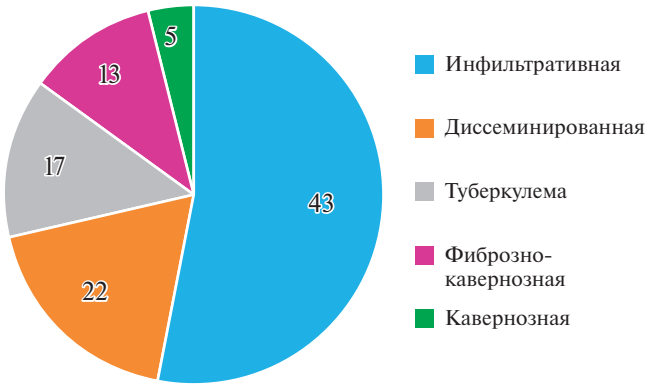

Рисунок 1. Структура клинических форм ТБ органов дыхания обследованных больных (n = 81).

Figure 1. The structure of clinical forms of pulmonary TB in the studied group (n = 81).

(78,2 и 41,2 на 100 000 населения соответственно), а заболеваемость туберкулезом, вызванным МЛУ МБТ – более, чем в 2 раза (12,8 и 5,4 на 100 000 населения соответственно). Доля лиц с МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных в АО за 2019 г. увеличилась в сравнении с 2018 г. (16,4%) и составила 18,5%.

Согласно данным бактериологической лаборатории ОКПТД по мониторингу ЛУ возбудителя за 2019 г., из проведенных 1411 исследований образцов диагностического материала у впервые выявленных больных в 51% случаев выделены МБТ. При постановке 421 положительной пробы материала, взятой от больных с впервые выявленным ТБ на определение лекарственной чувствительности МБТ к ПТП, в 54% случаев установлена ЛУ (229 проб), из которых в 56% определена МЛУ МБТ (128 проб).

Среди 81 обследованного пациента с впервые выявленным ТБ органов дыхания (мужчин – 66%, женщин – 34%) преобладали лица молодого возраста до 44 лет – 63 (78%) (41,70 ± 0,78). По социальному статусу большинство пациентов были неработающими – 69%, в браке состояли 54% пациентов. Наличие вредных привычек в виде табакокурения отмечено у 58% больных, у 54 (56%) – периодическое употребление алкоголя и в 5% случаев – употребление наркотиков. Судимость имелась у 7 (9%) пациентов.

В сельских районах области проживало (47) 58% больных, в городских условиях – (34) 42%, при этом большую часть выявленных в городе составили жители Трусовского (35%) и Советского (26%) районов города, а по области – пациенты из Икрянинского (19%) и Приволжского (17%) районов. Удовлетворительные условия проживания и питания отметили 65 (80%) больных.

По методам выявления: 57 (70%) пациентов – при обращении, при прохождении флюорографии (ФЛГ) – 17 (22%), при проведении рентгенообследования в лечебных учреждениях общего профиля – 5 (6%) больных и 2 (3%) случая – по контакту. По срокам прохождения ФЛГ среди обследованных больных: ежегодно проходят и были выявлены в течение года после прохождения 12 (15%) пациентов, давность прохождения от 2-х до 3-х лет отметил 31 (38%) больной, и более 4-х лет не проходили обследование 38 (47%) пациентов.

По клиническим формам ТБ органов дыхания пациенты распределились следующим образом: инфильтративная форма – 43 (53%), из них в 60% случаев с распадом; диссеминированная форма – 15 (19%), из них 66% с распадом; с туберкулемами – 11 (13%), из них в 36% случаях с распадом; фиброзно-кавернозная форма – 9 (11%) и кавернозная – 3 (4%) пациента (рис. 1).

Большая часть пациентов – 62 (77%) пациента – поступила на лечение в стационар в удовлетворительном состоянии, при этом наличие симптомов интоксикации и респираторные проявления заболевания отмечали у себя 70 (86%) пациентов. С осложнениями туберкулезный процесс протекал у 19 (23%) больных. Распад в легких выявлен у 52 (64%) больных, у 29 (36%) пациентов наличие деструкции в легких не установлено. Сопутствующая патология имелась у 48 (59%) больных.

У всех обследованных пациентов выделены МБТ, при этом в 94% (76 больных) случаев установлена ЛУ возбудителя, в 6% (5 больных) сохранена чувствительность МБТ к ПТП (с очаговым ТБ – 1 больной, туберкулемой и инфильтративным ТБ – по 2 больных).

Первичная ЛУ установлена в 100% случаев (76 больных), и по видам ЛУ МБТ пациенты распределились, как показано на рис. 2.

Монорезистентность возбудителя установлена у 7 больных (9%), из них к H – в 71% случаев и к S – в 29%, монорезистентность к R не была установлена. Полирезистентность МБТ выделена у 13 больных (17%), из них преобладала комбинация HS – 69%; МЛУ МБТ – у 56 больных (74%), из них ЛУ МБТ только к HR – у 33 пациентов (59%), пре-ШЛУ – у 14 больных (25%) и ШЛУ МБТ – у 9 больных (16%).

На рис. 3 представлен установленный спектр ЛУ МБТ, выделенных у 76 пациентов.

Можно отметить, что из 76 случаев установленной ЛУ МБТ по спектру преобладали комбинации ПТП из HR – 18%, HS – 12%, HRESKmAm – 9% и по 7% – H, HRSEZ, HRSEZ KmAmCm, HSREZKmAmCmLfx.

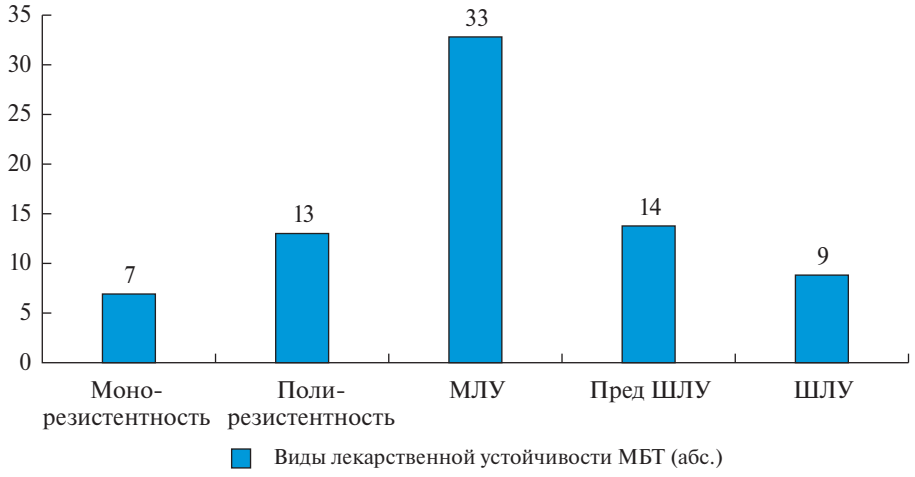

Рисунок 2. Распределение больных по видам ЛУ МБТ (n = 76).

Figure 2. The distribution of cases by drug resistance patterns (n = 76).

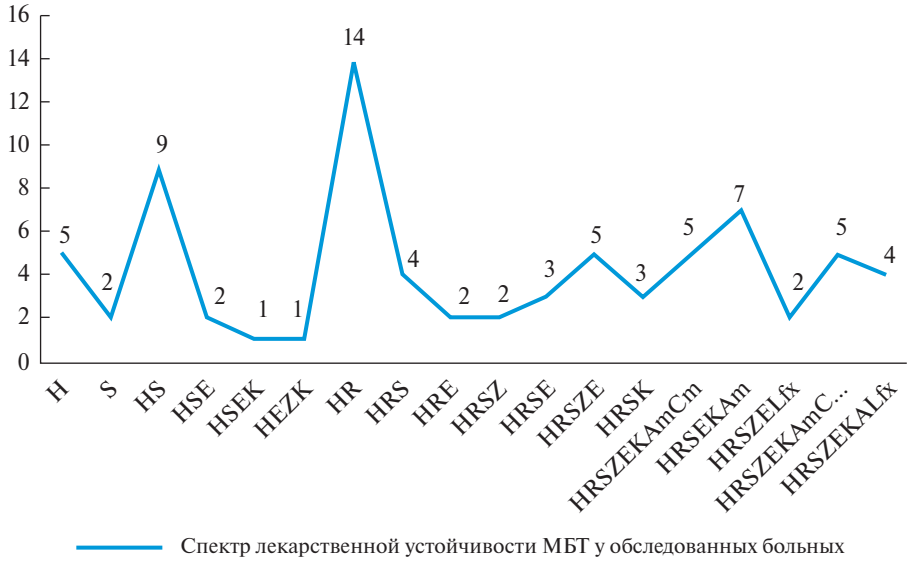

Рисунок 3. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у обследованных больных (n = 76). H – изониазид, S – стрептомицин, R – рифампицин, E – этамбутол, Z – пиразинамид, Km – канамицин, Am – амикацин, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин.

Figure 3. The spectrum of *M. tuberculosis* drug resistance in the studied group (n = 76). H – Isoniazid, S – Streptomycin, R – Rifampicin, E – Ethambutol, Z – Pyrazinamide, Km –Kanamycin, Am – Amikacin, Cm – Capreomycin, Lfx – Levofloxacin.

Из препаратов основного ряда (HRSEZ) наибольшая частота встречаемости устойчивости МБТ выявлена к H – в 74 (96%) случаях, R – 56 (74%) и к S – 54 (71%), меньше случаев ЛУ к E – 37 (49%) и Z – 24 (32%) случая. Из препаратов резерва (KmAmCmLfx) наибольшая устойчивость МБТ установлена к Km – 26 (34%) и Am – 21 (28%) пациентов, меньше к Cm – у 12 (16%) и Lfx – у 11 (14%) пациентов.

При рассмотрении мутаций, ответственных за фенотипическую ЛУ МБТ к наиболее часто встречаемым препаратам (H и R), отмечено, что среди мутаций в гене rpoB, ответственных за ЛУ к R, наиболее часто (86%) встречалась мутация Ser531Leu (Alm1) – у 48 штаммов, у 5 штаммов (9%) выявлены мутации в кодоне Alm3 (His526Arg) и у 3 штаммов (5%) – в кодоне Alm11 (Leu533Pro). Из 74 штаммов, устойчивых к H,

в 66 (89%) случаях выявлена мутация, связанная с 315 кодоном (Alm1) гена katG (Ser315Thr), и 8 (11%) мутаций были связаны с inhA (T15).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного исследования было установлено, что большая часть пациентов была выявлена при обращении (70%) и не проходила ФЛГ более 2 лет (85%). Среди обследованных больных с впервые выявленным ТБ органов дыхания преобладали лица мужского пола, неработающие, жители сельской местности, имеющие вредные привычки, с наличием сопутствующей патологии, с деструктивным ТБ и наличием бактериовыделения, из которых в 94% случаев определена ЛУ возбудителя, а в 74% случаях – МЛУ МБТ, что является предикатом неблагоприятных исходов течения ТБ [1]. Из выделенных устойчивых штаммов МБТ у впервые выявленных больных, проживающих в Астраханской области, наибольшую долю составили штаммы с ЛУ к препаратам основной группы – H (96%), R (74%) и S (71%), при этом монорезистентности к R не установлено, так как все штаммы, устойчивые к R (как наиболее клинически значимому препарату при выборе тактики лечения) имели ЛУ и к H, отражая уровень МЛУ. Подобные исследования, проведенные в г. Москве, выявили преобладание у пациентов с впервые выявленным ТБ устойчивости МБТ к S (47,1%) и H (42,3%), а к R – в 28,6% случаев, также представленной в комбинации с H [2]. Установлено преобладание лекарственно-резистентных штаммов МБТ к HR и HR в комбинации с аминогликозидами у впервые выявленных пациентов с ТБ органов дыхания, что необходимо учитывать в формировании схемы лечения. Выявленная мутация в гене inhA, связанная с устойчивостью к H, в 15% случаев позволяет включать в схему лечения таких пациентов данный препарат в высоких дозах, но исключает применение этионамида/протионамида, так как эта мутация ассоциирована с устойчивостью к этионамиду [19], в 85% случаев при наличии мутации в гене katG полностью исключается назначение H.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Астраханской области остается напряженной эпидситуация по увеличению случаев ТБ с МЛУ возбудителя, в том числе среди впервые выявленных больных. Это требует применения более эффективных мер по повышению контролируемости лечения, преемственности между разными звеньями и этапами медицинской помощи, применения схем лечения с учетом данных регионарной структуры ЛУ возбудителя, развития мотивации к лечению с использованием мер психологической и социальной помощи пациентам и, как следствие, снижения риска развития мутаций у возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баласанянц Г.С., Галкин В.Б., Данцев В.В., Торкатюк Е.А., Бельтюков М.В., Шитов Ю.Н.* Проблема лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных больных туберкулезом Северо-Западного федерального округа России // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. – № 3(47). – С. 19–21.
2. *Белиловский Е.М., Михайлова Ю.Д., Темлякова А.О., Краснова М.А., Хахалина А.А., Перетокина И.В., Фрейман Г.Е., Сафонова С.Г.* Результаты пилотного исследования распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя в городе Москве // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020. № 3. – С. 4–12.
3. *Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А.* Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 54–61. DOI 10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61
4. *Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А.* Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
5. *Вишневский Б.И.* Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Лекция // *Медицинский альянс*. 2017. – № 1. – С. 29–35.
6. *Давыдов Н.С.* Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018. – Т. 18. – № 1. – С. 50–56. DOI: 10.30895/2221–996X-2018-18-1-50-56
7. *Капков Л.П.* Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. – № 11. – С. 11–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-11-17
8. *Литвинов В.И., Носова Е.Ю., Макарова М.В., Краснова М.А., Синицын М.В., Белиловский Е.М., Богородская Е.М.* Лекарственная устойчивость микобактерий: эпидемиология // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2019. – № 3. – С. 42–66.
9. *Мякишева Т.В., Фролова Ю.В., Рашкевич Е.Е., Ярмолич В.В., Моисеенкова С.Н.* Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 40–43.

10. *Нечаева О.Б.* Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. – Т. 9. – № 8. – С. 15–24.
11. *Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можокина Г.Н., Кузьмин А.В., Ставицкая Н.В.* Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа персонифицированного лечения // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. – № 4. – С. 18–23. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-4-18-23
12. Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
13. *Русакова Л.И., Пунга В.В.* Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в некоторых регионах Российской Федерации // *Вестник ЦНИИТ*. 2018. – № 1. – С. 41–51.
14. *Савоненкова Л.Н., Дубровина В.А.* Клиническое течение и эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014. – № 4. – С. 22–28.
15. *Саенко С.С., Стерликов С.А., Русакова Л.И.* Факторы риска летального исхода больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // *Вестник ЦНИИТ*. 2020. – № 4. – С. 35–42.
16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. 2015. – М. – Тверь: «Триада». – 68 с.
17. Федеральные клинические рекомендации: Туберкулез у взрослых МКБ 10: A15-A19. 2020. – М., – 121 с., sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-vzroslykh-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii/ (ссылка активна на 22.03.2021).
18. *Эргешов А.Э., Пунга В.В., Русакова Л.И., Стерликов С.А., Якимова М.А., Измайлова Т.В.* Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Российской Федерации // *Вестник Авиценны*. 2018. – № 20(2–3). – С. 314–319. DOI 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-314-319
19. *Brossier F., Veziris N., Truffot-Pernot C.* Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low and high level resistance. *J. Clin. Microbiol*., 2006, vol. 44, no. 10, pp. 3659–3664.
20. *Dean A., Cox H., Zignol M.* Epidemiology of drug-resistant tuberculosis. *Adv. Exp. Med. Biol*., 2017, vol. 1019, pp. 209–220.
21. *Iseman M.D., Madsen L.A.* Drug resistant tuberculosis. *Clin. Chest Med*., 1989, vol. 10, pp. 341–353.
22. *Poce G., Biava M.* Overcoming drug resistance for tuberculosis. *Future Microbiol*., 2015, vol. 10, no. 11, pp. 1735–1741.
23. Global tuberculosis report 2019. Geneva, WHO, 2019. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019 (Accessed 22.03.2021).

REFERENCES

1. *Balasanyani G.S., Galkin V.B., Daniev V.V., Torkatyuk E.A., Beltyukov M.V., Shitov Yu.N.* The challenge of drug resistance in new TB patients in the Northwest Federal District of Russia. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2014, vol. 47, no. 3, pp. 19–21. (In Russ.)
2. *Belilovsky E.M., Mikhailova Yu.D., Temlyakova A.O., Krasnova M.A., Khakhalina A.A., Peretokina I.V., Freiman G.E., Safonova S.G.* The results of a pilot study of drug resistant TB prevalence in Moscow. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniya*, 2020, no. 3, pp. 4–12. (In Russ.)
3. *Burmistrova I.A., Samoilova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyani G.S., Vasilyeva I.A.* Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, modern knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54–61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61
4. *Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A.* TB with multidrug resistance worldwide and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 5–17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
5. *Vishnevsky B.I.* Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. Lecture. *Meditsinsky Alyans*, 2017, no. 1, pp. 29–35. (In Russ.)
6. *Davydov N.S.* The national strategy of the Russian Federation to prevent the escalation of pathogens' resistance to antimicrobial drugs: challenges and prospects in controlling one of the global biological threats of the 21st century. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 50–56. (In Russ.) DOI: 10.30895/2221–996X-2018-18-1-50-56
7. *Kapkov L.P.* Why is the number of TB patients with multidrug resistance growing? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 11–17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-11-17
8. *Litvinov V.I., Nosova E.Yu., Makarova M.V., Krasnova M.A., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Bogorodskaya E.M.* Drug resistance of mycobacteria: epidemiology. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 3, pp. 42–66. (In Russ.)
9. *Myakisheva T.V., Frolova Yu.V., Rashkevich E.E., Yarmolich V.V., Moiseenkova S.N.* The structure of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Smolensk region. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 40–43. (In Russ.)
10. *Nechaeva O.B.* The epidemiological situation of TB in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 9, no. 8, pp. 15–24. (In Russ.)
11. *Popov S.A., Sabgaida T.P., Mozhokina G.N., Kuzmin A.V., Stavitskaya N.V.* Heterogeneity of *M. tuberculosis* drug resistance in the context of pharmacokinetics of TB drugs as a basis for personalized treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, pp. 18–23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-4-18-23
12. On endorsement of methodical recommendations on improvement of pulmonary TB diagnosis and treatment. Order no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014. (In Russ.)

13. *Rusakova L.I., Punga V.V.* The prevalence of multidrug resistant TB in some regions of the Russian Federation. *CTRI Bulletin*, 2018, no. 1, pp. 41–51. (In Russ.)
14. *Savonenkova L.N., Dubrovina V.A.* The clinical course and the effectiveness of treatment for drug resistant TB. *Ulyanovsky mediko-biologichesky zhurnal*, 2014, no. 4, pp. 22–28. (In Russ.)
15. *Saenko S.S., Sterlikov S.A., Rusakova L.I.* Risk factors for lethal outcomes in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *CTRI Bulletin*, 2020, no. 4, pp. 35–42. (In Russ.)
16. Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of pulmonary TB with multi- or extensive drug resistance. 3rd edition. Moscow-Tver, Triada, 2015, 68 p. (In Russ.)
17. Federal clinical recommendations: Tuberculosis in adults ICD-10: A15-A19. Moscow, 2020, 121 p. (In Russ.) Available at: sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-vzroslykh-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii/ (Accessed 22.03.2021).
18. *Ergeshov A.E., Punga V.V., Rusakova L.I., Sterlikov S.A., Yakimova M.A., Izmailova T.V.* TB with multi- and extensive drug resistance in the Russian Federation. *Vestnik Avicenny*, 2018, vol. 20, no. 2–3, pp. 314–319. (In Russ.) DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-314-319
19. *Brossier F., Veziris N., Truffot-Pernot C.* Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low and high level resistance. *J. Clin. Microbiol*., 2006, vol. 44, no. 10, pp. 3659–3664.
20. *Dean A., Cox H., Zignol M.* Epidemiology of drug-resistant tuberculosis. *Adv. Exp. Med. Biol*., 2017, vol. 1019, pp. 209–220.
21. *Iseman M.D., Madsen L.A.* Drug resistant tuberculosis. *Clin. Chest Med*., 1989, vol. 10, pp. 341–353.
22. *Poce G., Biava M.* Overcoming drug resistance for tuberculosis. *Future Microbiol*., 2015, vol. 10, no. 11, pp. 1735–1741.
23. Global tuberculosis report 2019. Geneva, WHO, 2019. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019 (Accessed 22.03.2021).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 21

Рыжкова Оксана Александровна – к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии
Тел.: +7 (908) 611-99-04
E-mail: ryzhkova77@rambler.ru

Стрельцова Елена Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии
Тел.: +7 (8512) 49-71-28
E-mail: strelco-elena@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Astrakhan State Medical University
21, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia

Oksana A. Ryzhkova, Candidate of Medical Sciences, Docent, Phthisiology Department
Tel.: +7 (908) 611-99-04
E-mail: ryzhkova77@rambler.ru

Elena N. Streltsova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Phthisiology Department
Tel.: +7(8512) 49-71-28
E-mail: strelco-elena@yandex.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 3, с. 61–70

ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗОВ ЛЕГКИХ

© 2021 г. Амансахедов Р.Б., Дмитриева Л.И., Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н., Эргешов А.Э.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

Поступила 02.02.2021

Цель исследования: совершенствование дифференциальной диагностики диссеминированной формы туберкулеза (ТБ) и нетуберкулезных микобактериозов (НТМ) с применением мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ). В исследование вошли 142 больных с рентгенологическими признаками легочной диссеминации: 78 (54,9%) – диссеминированным ТБ легких (ДТЛ) и 64 (45,1%) – НТМ легких. Было установлено, что при ДТЛ у 30,8% больных наблюдался гематогенный – с острым в 29,2% случаев, подострым – в 25,0% и хроническим – в 45,8% течением. При НТМБ у 15,6% больных выявлялся мелкоочаговый (ацинарно-гранулематозный) – с острым у 30,0%, подострым – у 30,0% и хроническим – у 40,0% течением. У 43,8% больных определялся бронхоэктатический и у 40,0% – крупноочаговый вариант диссеминации. Результаты компьютерной томографии (КТ) структур легкого показали, что симптом «матовое стекло» независимо от генеза и течения при ДТЛ был отмечен у 12,8%, при НТМ – у 14,1%. Симптом «дерево в почках» независимо от генеза и течения наблюдался у больных ДТЛ в 76,9%, при НТМ – в 93,7% соответственно ($p < 0,01$). КТ симптом «lymphangoitis circumscripta» наблюдался при лимфогенном генезе независимо от стадии ДТЛ в 10,0%, а при НТМ – лишь в 1,7% случаев в варианте по типу гиперчувствительного пневмонита ($p < 0,05$). Распад в легочной ткани при ДТЛ был обнаружен у 43,6% больных, а у больных НТМ полости в легких были выявлены в 9,4% случаев ($p < 0,01$). Результаты исследования показали, что при ДТЛ патология воздухоносных путей в виде тракционных бронхоэктазов наблюдалась у 75,6%, из них при гематогенном – в 45,8% случаев, лимфогенном – в 67,4%, бронхогенном – в 76,9% случаев. Изменения воздухоносных путей при остром течении ДТЛ выявлены в 25,0%, подостром – в 85,7%, хроническом – в 84,4% случаев. При НТМ независимо от формы и течения процесса аналогичные изменения бронхов наблюдались у 100,0% больных ($p < 0,01$). Увеличение ВГЛУ выявлено при ДТЛ у 47,4% больных, при НТМ – у 50,0% больных и не зависело от течения и генеза процесса. Инфильтрация листков плевры выявлялась независимо от течения у подавляющего большинства больных: с лимфогенным ДТЛ и пневмоническим вариантом НТМ с втяжением в зону уплотнения легочной ткани – в 68,9% и 32,7% случаев соответственно ($p < 0,05$). Сравнительная оценка изменений на КТ при ДТЛ и НТМ свидетельствует о преимущественном лимфогенном характере диссеминации при ДТЛ и бронхоэктатическом варианте НТМ. Вовлечение сосудов проявлялось наличием периваскулярной локализациии очагов. Признаки васкулита характеризовались нечеткостью контуров сосудистых разветвлений с КТ симптомом «матового стекла» в зоне изменений как при ДТЛ, так и при НТМБ. Бронхоэктазии чаще отмечались при НТМ, а инфильтрация плевры с вовлечением экстраплевральной клетчатки – при ДТЛ. Увеличение размеров различных групп ВГЛУ при обеих нозологиях отмечалось в более половины случаев.

Ключевые слова: диссеминированный туберкулез легких, нетуберкулезный микобактериоз, компьютерная томография, дифференциальная диагностика.

Статья подготовлена в рамках выполнения НИР № 0515-2019-0019 «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях».

DOI: 10.7868/S2587667821030079

RADIOLOGICAL SIGNS OF DISSEMINATED PULMONARY TB AND DISSEMINATED PULMONARY MYCOBACTERIOSES

Amansakhedov R.B., Dmitrieva L.I., Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepekha L.N., Ergeshov A.E.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 02.02.2021

Aim: To improve differential diagnosis of disseminated pulmonary TB and nontuberculous pulmonary mycobacterioses using multislice computed tomography (MSCT). We studied 142 patients with radiological signs of pulmonary dissemination: 78 (54.9%) patients with disseminated pulmonary TB (DPT) and 64 (45.1%) patients with nontuberculous pulmonary mycobacterioses (NTM). We established that among DPT patients 30.8% had hematogenic (with acute (29.2%),

subacute (25.0%) or chronic (45.8%) course). Among NTM patients 15.6% had small focal [acinar granulomatous] (with acute (30.0%), subacute (30.0%) or chronic (40.0%) course), 43.8% – bronchiectatic, and 40.0% – large focal variants of dissemination. Computed tomography (CT) of the lungs showed ground-glass opacities in 12.8% of DPT patients irrespective of genesis or course of the disease and 14.1% of NTM patients. The tree-in-bud pattern was observed in 76.9% of DPT patients irrespective of genesis or course of the disease and 93.7% of NTM patients ($p < 0.01$). The "lymphangoitis circumscripta" symptom was observed in 10.0% of DPT patients with lymphogenic genesis irrespective of stage of the disease and only 1.7% of NTM patients with hypersensitivity pneumonitis type ($p < 0.05$). Lung cavities were detected in 43.6% of DPT patients and 9.4% of NTM patients ($p < 0.01$). The results of our study demonstrated that pathology of the airways in the form of traction bronchiectasis was observed in 75.6% of DPT patients; out of them 45.8% with hematogenic, 67.4% – lymphogenic, and 76.9% – bronchogenic dissemination. Changes in the airways were detected in 25.0% of acute, 85.7% of subacute, and 84.4% of chronic DPT patients. The similar changes in the bronchi were observed in 100.0% of NTM patients irrespective of form or course of the disease ($p < 0.01$). Swelling of ITLN was detected in 47.4% of DPT patients and 50.0% of NTM patients irrespective of course or genesis of the disease. Pleural infiltration was detected in 68.9% of lymphogenic DPT patients and 32.7% of pneumonic NTM patients with penetration to the lung tissue consolidation zone irrespective of course of the disease ($p < 0.05$). The comparative assessment of CT changes in DPT and NTM suggested predominant lymphogenic dissemination in DPT and bronchoectatic dissemination in NTM. Involvement of blood vessels was observed as perivascular localization of foci. The signs of vasculitis were described as unclear contours of vascular branching with ground glass opacity in the zone of changes in both DPT and NTM. Bronchiectatic changes were more frequent in NTM, while pleural infiltration with extrapleural tissue involvement – in DPT. Swelling of different groups of ITLN was observed in half of patients with either disease.

Keywords: disseminated pulmonary TB, nontuberculous mycobacteriosis, computed tomography, differential diagnosis.

The article was prepared under research topic no. 0515-2019-0019: "A multidisciplinary approach to diagnosis, differential diagnosis of TB and other lung diseases in modern conditions".

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и дифференциальная диагностика ДТЛ и других диссеминированных процессов в легких до настоящего времени остаются одними из сложнейших и значимых проблем фтизиатрии, где диагностические ошибки, по данным разных авторов, колеблются от 65,0% до 82,0% случаев [14]. Изменение клинической картины заболевания, наличие широкого спектра неспецифических поражений органов дыхания, отсутствие микобактерий туберкулеза (МБТ) в диагностическом материале, нормергические или отрицательные кожные пробы на ТБ создают немалые трудности для своевременного выявления и дифференциальной диагностики ДТЛ [4].

ДТЛ – одна из клинических форм ТБ, для которой характерно наличие множественных туберкулезных очагов в легочной паренхиме с протяженностью процесса более трех сегментов [11, 12, 15]. Удельный вес ДТЛ среди всех форм впервые выявленного ТБ, по данным разных авторов, варьирует от 11,6% до 35,2% [1].

ДТЛ в патогенетическом аспекте относится к вторичным формам ТБ, хотя имеет некоторые черты периода первичной инфекции, т.е. занимает промежуточное положение между первичным и вторичным ТБ. Структурные изменения в легких и клинико-рентгенологические проявления заболевания во многом зависят от пути распространения инфекции – гематогенного, лимфогенного, бронхогенного или смешанного [2, 5, 6]. Легочные диссеминации являются наиболее важным объектом для дифференциальной диагностики, так как большинство диссеминированных процессов может длительно протекать практически бессимптомно и без своевременного выявления этиологического фактора. Наиболее трудной является отличительная диагностика ДТЛ и НТМБ. Связано это с их клинико-лабораторной, рентгенологической и морфологической схожестью [8, 13, 16].

НТМ вызываются нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). В настоящее время описано более 200 видов НТМБ, постоянно находящихся в окружающей среде. Треть описанных и охарактеризованных видов НТМБ могут вызывать патологию органов дыхания у человека. Среди них наибольшее значение в клинической практике имеют *M. avium* complex (MAC), *M. kansasii, M. fortuitum, M. abscessus* и *M. chelonae*, часто находящиеся в природных водных источниках и почве. Именно они структурно и биохимически имеют большое сходство с *M. tuberculosis* [3].

За основу клинико-бактериологического критерия диагностики микобактериозов легких взята одновременность выявления клинико-рентгенологических признаков заболевания и выделение культуры НТМБ. В настоящее время выделяют очаговую, полостную и бронхоэктатическую формы микобактериозов легких.

При морфологическом исследовании легочной ткани выявляют бронхоэктазы, перибронхиальное и перибронхиолярное воспаление с макрофагальными гранулемами или без них [7–10].

По данным J. Glassroth (2008), к рентгенологическим критериям поражений легочной ткани, вызываемых НТМБ, относятся инфильтра-

ты, узелковые и кавернозные изменения. На КТ определяются множественные мелкие (не кальцинированные) очаги, с распадом или без него, бронхоэктазы [19].

Клинической картиной как ТБ, так и НТМ являются кашель, лихорадка или субфебрилитет, снижение массы тела и лимфоаденопатия. Течение НТМ может зависеть от вида возбудителя. Начало заболевания может быть острым, подострым, хроническим, малосимптомным, то есть таким же, как и при ТБ. Острые формы характеризуются высокой лихорадкой, выраженными симптомами интоксикации, болями в груди, сухим кашлем, кровохарканьем. Хронические формы протекают под маской хронического бронхита с незначительными симптомами интоксикации или их отсутствием [18, 20].

Эргешов А.Э. и соавт. (2016), обследовав 100 больных с НТМ, установили, что у подавляющего большинства пациентов выявлялись кашель, влажные хрипы, одышка различной степени выраженности, симптомы интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря массы тела) [17].

Таким образом, дифференциальная диагностика ДТЛ с НТМ является актуальной и практически важной проблемой. Методы лучевой диагностики наряду с микробиологическими результатами исследования являются ведущими в определении морфофункциональных нарушений в бронхолегочной системе.

Цель исследования: совершенствование дифференциальной диагностики ДТЛ и НТМ с применением МСКТ грудной клетки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 142 больных с рентгенологическими признаками легочной диссеминации. Из них 78 (54,9%) больных ДТЛ и 64 (45,1%) – НТМ легких.

В группе больных с ДТЛ большинство составили мужчины 42 (53,8%), с НТМ – 53 (82,8%) женщины. Возраст больных варьировал от 19 до 79 лет и в среднем составил 45,6 лет. При этом возраст большинства больных в группе с ДТЛ (68,0%) составил менее 40 лет. В группе с НТМ возраст у большинства составил выше 40 лет (при НТМ – у 85,9%). Было установлено, что при ДТЛ и НТМ заболевание было выявлено при активном обращении в медицинское учреждение в 82,1% и 89,1% соответственно.

Всем пациентам проводилось спиральное сканирование от верхней апертуры грудной клетки до реберно-диафрагмальных синусов с применением МСКТ Somatom Emotion 16, с высоким разрешением с толщиной 0,8 мм и шагом (pitch) 1,5 мм. Изучены компьютерно-томографические особенности легочной диссеминации у больных ДТЛ и НТМ с последующим анализом локализации изменений в паренхиме, строме, вдоль сосудов, бронхов и определением степени вовлечения листков плевры и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ).

По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) проводили анализ уровня поражения структурных единиц легкого, которые были вовлечены в патологический процесс, а также преобладание локализации изменений в первичной и вторичной дольке, вдоль сосудов, бронхов, эндобронхиально, степени вовлечения листков плевры и прилежащих анатомических формаций. Анализировали характер изменений и вовлечение групп лимфатических узлов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При распределении больных по наличию симптомов интоксикации было установлено, что повышение температуры тела наблюдалось у менее половины больных в обеих группах. Тем не менее в группе с ДТЛ таких пациентов было больше. Слабость наблюдалась у большинства больных с ДТЛ и НТМ (64,1%, 71,9% соответственно). Аналогичная картина наблюдалась при распределении больных по наличию утомляемости (соответственно при ДТЛ – 69,2%, при НТМ – 71,9%,). Кашель наблюдался при ДТЛ в 76,2% и НТМ – в 84,1%. При остром течении процесса мокрота при ДТЛ выделялась у 58,3%, при НТМ – у 96,4%. Хрипы при ДТЛ наблюдались у 25,0%, при НТМ – у 40,0%. Кровохарканье отмечалось при всех вариантах течения диссеминированного туберкулеза легких и НТМ (соответственно 12,8% и 10,9%).

Выделение МБТ было отмечено в 71,8% случаев с ДТЛ. В 15,6% случаев у больных с НТМ

(а) (б) (в)

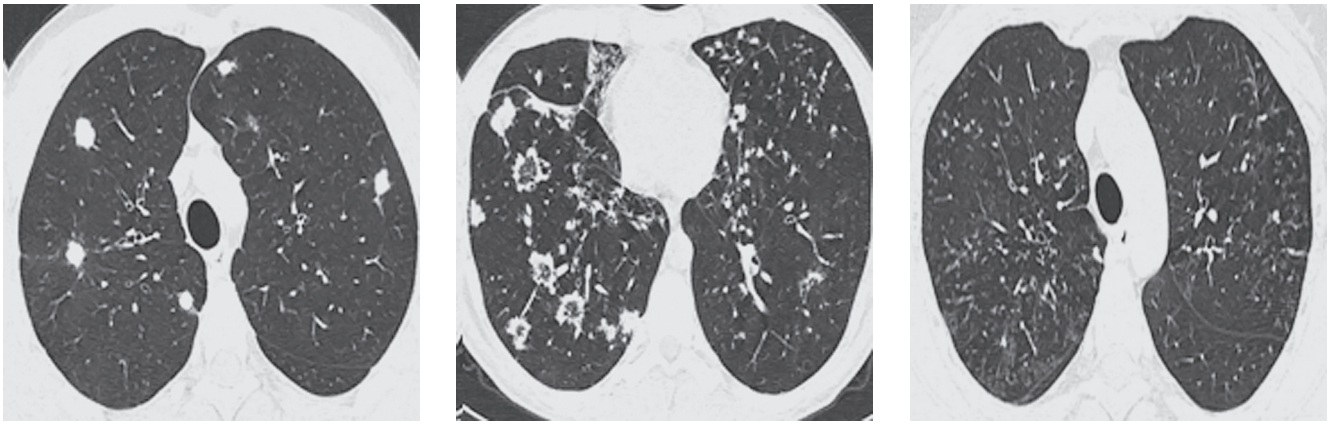

Рисунок 1. Аксиальные сканы КТ ОГК при ДТЛ:
а) КТВР, легочное окно: среднеочаговая мономорфная гематогенная диссеминация продуктивного характера подострого течения. Прослеживается связь дискретных очагов с сосудистыми ветвями.
б) КТВР, легочное окно: преимущественно лимфогенная очаговая диссеминация стенок внутридольковых структур с отграничением от окружающей ткани, подострого течения.
в) КТВР, легочное окно: множественные мелкие центрилобулярные очаги бронхогенной диссеминации, инфильтрация стенок, сужение просветов субсегментарных бронхов в верхних долях легких подострого течения.

Figure 1. Axial slices of chest CT scan in DPT:
a) HRCT, lung window: medium foci, monomorphic hematogenic productive dissemination, subacute course. There is a link between discrete foci and vascular branches.
b) HRCT, lung window: predominantly lymphogenic focal dissemination in the walls of intralobular structures with separation from the surrounding tissue, subacute course.
c) HRCT, lung window: multiple centrilobular foci of bronchogenic dissemination, the wall infiltration, narrowing of subsegmentary bronchial lumens in the upper lobes of the lungs, subacute course.

в различные сроки (от 3 недель до 2 месяцев) были выявлены ДНК МБТ.

При анализе видов НТМБ было установлено, что у большинства пациентов (95,3%) выявлялись медленнорастущие, из которых в 53,1% случаев выявлен *M. avium* complex. Второе место по частоте встречаемости занимали *M. intracellularae* (14,1%), третье место – *M. kansasii* (9,4%). Быстрорастущие наблюдались в 4,7% случаев, в основном отмечалось *M. chelonae*. У 10,9% пациентов в группе НТМ идентифицировать вид НТМБ удалось после повторных исследований.

У больных ДТЛ и НТМ были детально изучены особенности легочной диссеминации на КТ ОГК.

Было установлено, что при ДТЛ у 24 (30,8%) пациентов наблюдался гематогенный, у 38 (48,7%) – лимфогенный и у 16 (20,5%) – бронхогенный вариант диссеминации (рис. 1).

При НТМ у 10 (15,6%) больных выявлялся мелкоочаговый (ацинарно-гранулематозный), у 28 (43,8%) – бронхоэктатический и у 26 (40,0%) больных – крупноочаговый вариант диссеминации (рис. 2).

Анализ преимущественной локализации изменений показал, что при ДТЛ очаги чаще располагались в верхних долях легких. При НТМ очаги диссеминации определялись одновременно в верхних и нижних, преимущественно в базально-дорсальных сегментах легких независимо от течения.

У больных ДТЛ чаще выявлялись полиморфные очаги с деструкциями и кальцинатами, у большинства больных НТМ наблюдались полиморфные очаги с кальцинацией. Изменения преобладали при хроническом течении заболеваний (55,6% и 58,2% соответственно).

Анализ характеристики контуров очагов диссеминации показал, что при остром и подостром течении ДТЛ чаще наблюдались нечетко очерченные контуры очагов диссеминации (57,2%, 41,7% соответственно), при хроническом течении процесса чаще выявлялись очаги одновременно с четко и нечетко очерченными контурами (60,0%). При НТМ независимо от характера течения процесса у подавляющего большинства больных выявлялись одновременно четко и нечетко очерченные очаги диссеминации. Нечеткость контуров или перифокальная инфильтрация, как известно, является морфологическим признаком экссудации или экссудативных очагов. Определяемые при КТ уплотненные (> 30–40 HU), четко очерченные очаги при гистологическом исследовании характеризуются как продуктивные.

(а) (б) (в)

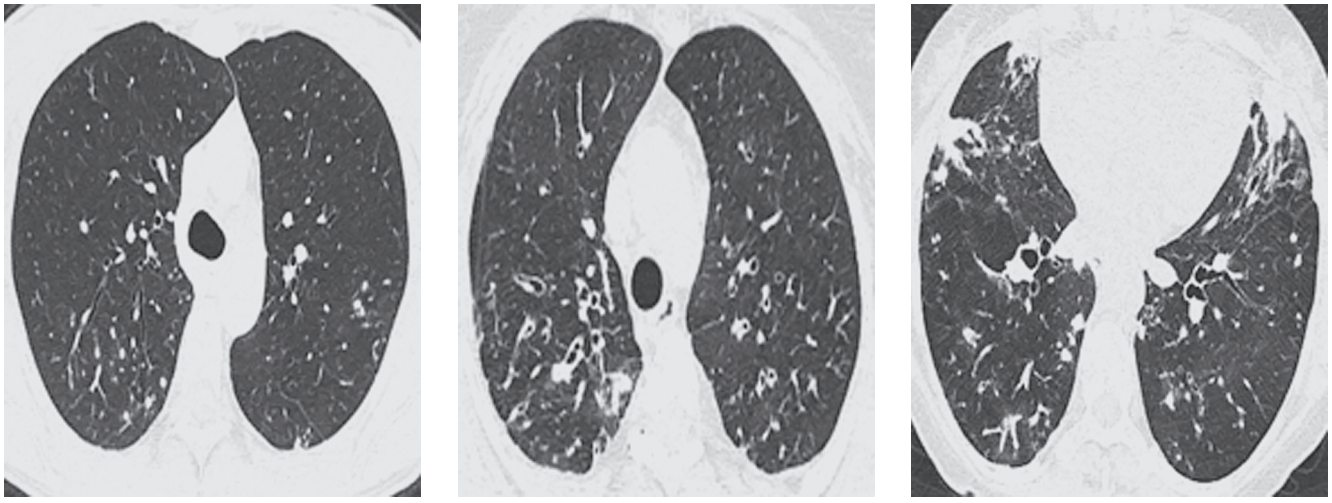

Рисунок 2. Аксиальные сканы КТ ОГК при НТМ легких:
а) КТВР, легочное окно: мелкоочаговая, перибронховаскулярная диссеминация в верхних долях легких и нижней доле слева, подострого течения. Выявляются четко очерченные очаги, расположенные вдоль сосудов, бронхов.
б) КТВР, легочное окно: мелкоочаговая хроническая бронхогенная диссеминация, утолщение, инфильтрация стенок бронхов, деформация, сужение их просвета с образованием бронхо-бронхиолэктазий.
в) КТВР, легочное окно: мелко-среднеочаговая и крупноочаговая диссеминация с участками консолидаций и цилиндрических бронхоэктазий, хронического течения.

Figure 2. Axial slices of chest CT scan in pulmonary NTM:
a) HRCT, lung window: small foci, peribronchial dissemination in the upper lobes of the lungs and in the lower lobe on the left, subacute course. Well-contoured foci along the vessels and the bronchi are detected.
b) HRCT, lung window: small foci, chronic bronchogenic dissemination, thickening, the bronchial wall infiltration, distortion, the lumen narrowing with formation of bronchi-bronchioloectasis.
c) HRCT, lung window: small and medium foci of dissemination with consolidation zones and cylindric bronchiectasis, chronic course.

(а) (б)

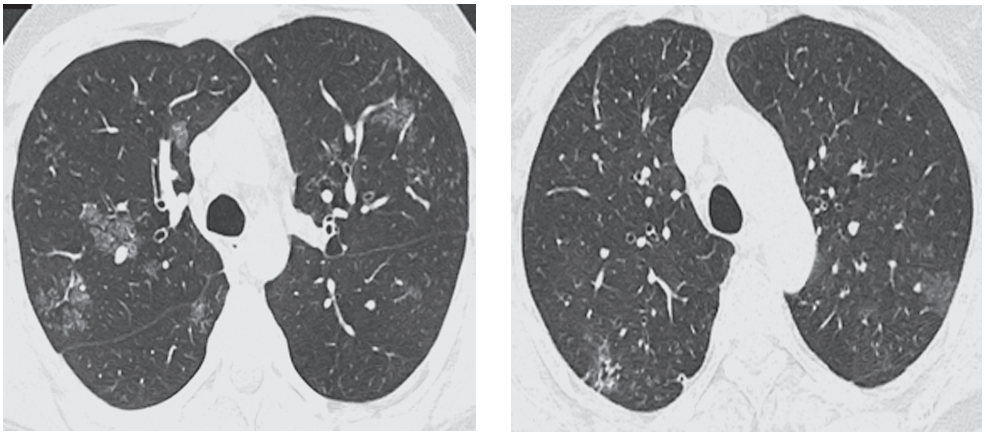

Рисунок 3. Аксиальные сканы КТ ОГК при ДТЛ и при НТМ легких:
а) КТВР при ДТЛ, легочное окно: мелкоочаговая подострая лимфогенная диссеминация. Выявляются двухсторонние лобулярной протяженности участки «матового стекла» с группами очагов в центре.
б) КТВР при НТМ, легочное окно: мелкоочаговая перибронховаскулярная диссеминация подострого течения. Низкой плотности очаги и лобулярный участок «матового стекла» в дорсальной части верхней доли левого легкого.

Figure 3. Axial slices of chest CT scan in DPT and NTM:
a) HRCT in DPT, lung window: small foci, subacute lymphogenic dissemination. There are bilateral lobular zones of ground glass opacities with groups of foci in the centre.
b) HRCT in NTM, lung window: small foci, peribronchial dissemination, subacute course. Low density foci and a lobular zone of ground glass opacity in the dorsal part of the upper lobe of the left lung.

При сравнительном анализе обследованных групп больных по локализации очагов диссеминации в зонах легких было установлено, что при ДТЛ независимо от течения процесса в большинстве случаев очаги находились в ядре и субплеврально в 64,5%, при НТМ 50,9%, в зоне ядра – при ДТЛ в 22,2%, при НТМ – в 3,6%, субплеврально – при ДТЛ – в 13,3%, при НТМ – в 45,5% случаев.

При ДТЛ и НТМ у большинства больных независимо от течения процесса выявлялись очаги размерами от 4 до 9 мм. Изменения у больных с НТМ, у которых выявляли ДНК МБТ, размеры очагов/уплотнений в легких у большинства колебались от 1 до 3 см. Вместе с тем уплотнения до 5 см встречались у 10 (12,8%) больных с ДТЛ.

Результаты исследования изменений структур легких показали, при КТ симптом «матовое стекло» при ДТЛ был отмечен у 12,8%, при НТМ – у 14,1% (рис. 3).

КТ симптом «дерево в почках» наблюдался у больных ДТЛ и НТМ в 76,9% и 93,7% случаев соответственно ($p < 0,05$) (рис. 4).

КТ симптом «lymphangoitis circumscripta», который является отражением линии перехода лимфы из глубокой в поверхностную лимфатическую сеть, наблюдался при ДТЛ в 10,0% и только 1,7% случаев при НТМБ ($p < 0,05$), связанный с вариантом по типу «гиперчувствительного пневмонита» (рис. 5).

Результаты исследования показали, что при ДТЛ патология воздухоносных путей наблюдалась у 75,6% больных, причем в большинстве случаев выявлялись тракционные изменения (86,7%). При НТМ независимо от течения процесса изменения бронхов в виде тракционных бронхоэктазов наблюдались у 100,0% больных.

Тракционные изменения воздухоносных путей различного уровня отмечались в зонах наибольших площадей поражения паренхимы и стромы легкого при всех анализируемых нозологиях. При остром, подостром течении они были обусловлены инфильтрацией, при хроническом – проявлением перибронхиального фиброза.

Распад легочной ткани при ДТЛ был обнаружен у 43,6%, а при НТМ у 9,4% больных соответственно ($p < 0,05$).

Изучение изменений плевральных оболочек показало, что у подавляющего большинства больных обеих групп инфильтрация листков плевры с втяжением в зону уплотнения легочной ткани наблюдалась при ДТЛ и НТМ, соответственно, в 96,8% и 80,0% случаев.

Уплотнение экстраплевральной жировой клетчатки (УЭПЖ, рис. 6) чаще (в 64,1%) наблюдалось при ДТЛ. При НТМ УЭПЖ выявлялось реже – в 45,3% ($p < 0,05$).

Увеличение ВГЛУ при ДТЛ выявлено у 37 (47,4%) больных. Лимфоаденопатия при ДТЛ выявлялась независимо от течения процесса, при этом у 18 (46,6%) больных размеры ВГЛУ колебались от 8 до 10 мм, у 19 (51,4%) больных – от 11 до 15 мм.

(а) (б)

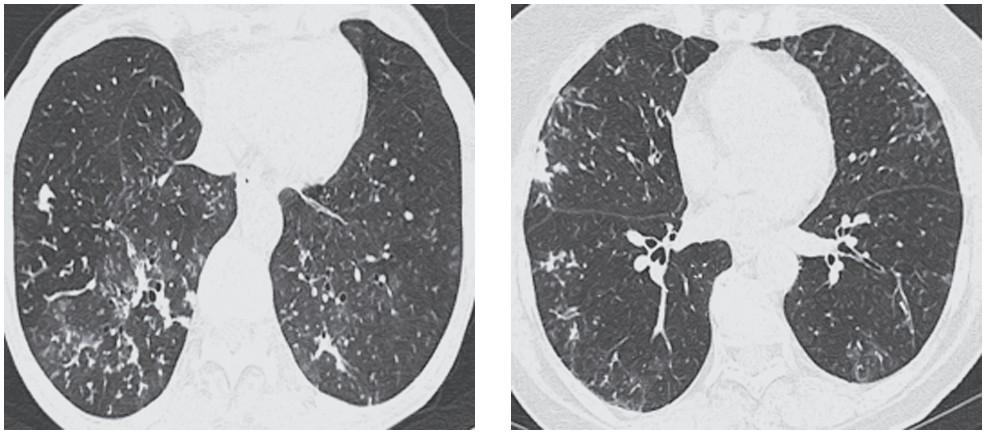

Рисунок 4. Аксиальные сканы КТ ОГК при ДТЛ и при НТМ легких:
а) КТВР при ДТЛ, легочное окно: выявляются мелкие, преимущественно центрилобулярные и эндобронхиальные очаги, с симптомом «дерево в почках» в прикорневой зоне, ядре и кортикальном отделе нижних долей легких подострого течения.
б) КТВР при НТМ, легочное окно: преимущественно субплеврально расположенные очаги диссеминации с симптомом «дерево в почках» в нижней доле правого легкого подострого течения.

Figure 4. Axial slices of chest CT scan in DPT and NTM:
a) HRCT in DPT, lung window: small, predominantly centrilobular and endobronchial foci with the tree-in-bud pattern in the root zone, the core, and the cortical departments of the lower lobes of the lungs, subacute course.
b) HRCT in NTM, lung window: predominantly subpleural localization of dissemination foci with the tree-in-bud pattern in the lower lobe of the right lung, subacute course.

(а) (б) (в)

Рисунок 5. Аксиальные сканы КТ ОГК при ДТЛ и при НТМ легких:
а) КТВР при остром течении ДТЛ, легочное окно: очаги гематогенной диссеминации, с тенденцией организации вдоль септ и по линии «lymphangoitis circumscripta».
б) КТВР при хроническом ДТЛ, легочное окно: очаги лимфогенной диссеминации, распложенные – по линии «lymphangoitis circumscripta».
в) КТВР при остром течении НТМ, легочное окно: неравномерное снижение пневматизации легких с участками по типу «матового стекла» с формированием гранулем по линии «lymphangoitis circumscripta».

Figure 5. Axial slices of chest CT scan in DPT and NTM:
a) HRCT in acute course of DPT, lung window: foci of hematogenic dissemination with the trend to organization along the septa and the "lymphangoitis circumscripta" line
b) HRCT in chronic DPT, lung window: lymphogenic dissemination foci located along the "lymphangoitis circumscripta" line
c) HRCT in acute NTM, lung window: uneven reduction of lung pneumatization with ground glass opacities, granuloma formation along the "lymphangoitis circumscripta" line.

(а) (б)

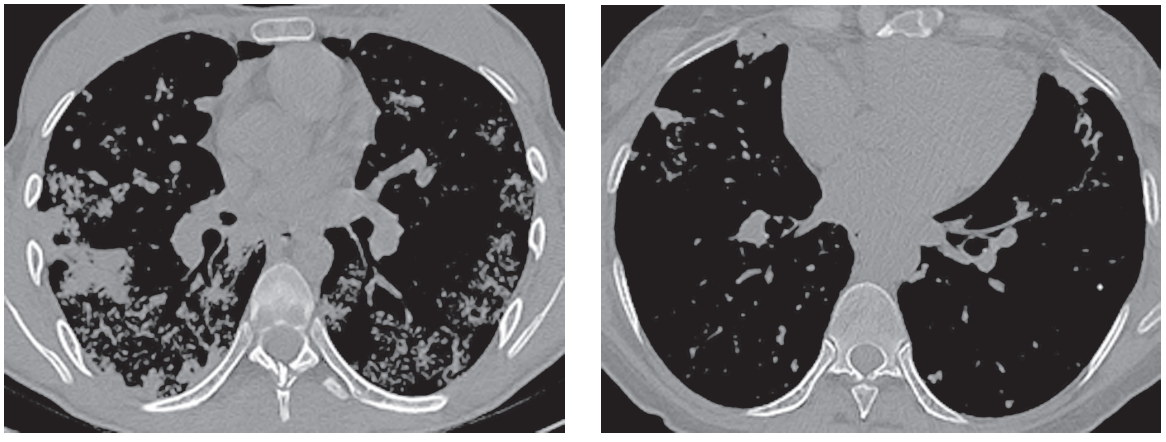

Рисунок 6. Аксиальные сканы КТ ОГК при ДТЛ и при НТМ легких:
а) КТВР при ДТЛ подострого течения, мягкотканное окно: средне-крупноочаговая лимфогенная диссеминация, выявляются крупные продуктивные очаги, расположенные вдоль междолевой и реберной плевры с инфильтрацией экстраплевральной клетчатки.
б) КТВР при НТМ подострого течения, мягкотканное окно: слабовыраженная инфильтрация висцеральной плевры без вовлечения экстраплевральной клетчатки, в нижней доле слева выявляется кальцинированный очаг – очаг Гона.

Figure 6. Axial slices of chest CT scan in DPT and NTM:
a) HRCT in DPT, subacute course, soft tissue window: medium and large foci, lymphogenic dissemination, large productive foci are located along interlobular and rib pleura with extrapleural tissue infiltration.
b) HRCT in NTM, subacute course, soft tissue window: weakly expressed visceral pleura infiltration without involvement of extrapleural tissue, a calcified focus in the lower lobe on the left – a Ghon focus.

(а) (б)

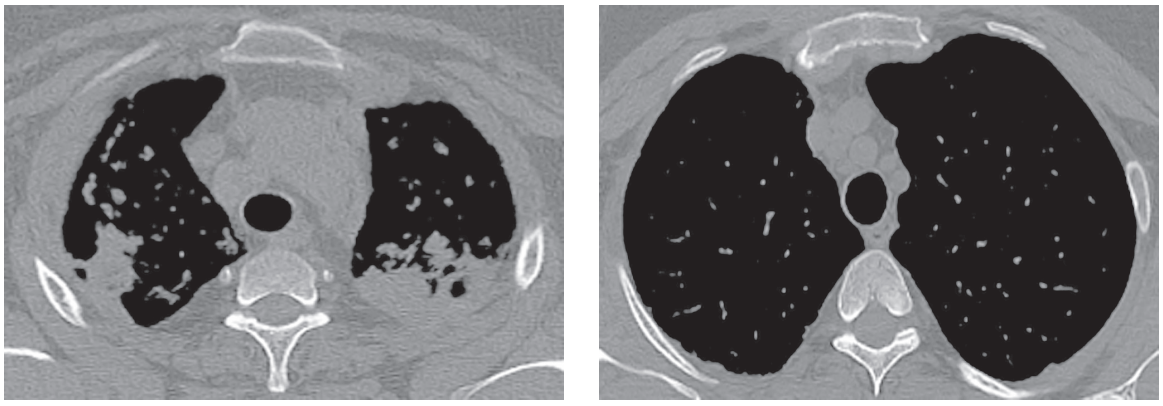

Рисунок 7. Аксиальные сканы КТ ОГК при ДТЛ и при НТМ легких:
а) КТВР. Мягкотканное окно, аксиальная проекция: увеличение правого верхнего паратрахеального и левых преваскулярных лимфатических узлов при ДТЛ подострого течения.
б) КТВР. Мягкотканное окно, аксиальная проекция: увеличение правого верхнего периваскулярного лимфатического узла при НТМБ подострого течения.

Figure 7. Axial slices of chest CT scan in DPT and NTM:
a) HRCT. Soft tissue window, axial projection: swelling of the right upper paratracheal and left prevascular lymph nodes in subacute course of DPT.
b) HRCT. Soft tissue window, axial projection: swelling of the right upper perivascular lymph node in subacute course of NTM.

Увеличение лимфатических узлов при НТМ выявлено у 32 (50,0%) больных, у 18 (56,2%) больных наблюдалось увеличение ВГЛУ от 8 до 10 мм, у 14 (43,8%) больных – от 11 до 15 мм (рис. 7).

Во всех исследованных группах структура ВГЛУ была в основном гомогенной. При ДТЛ и НТМ кальцинаты выявлялись, соответственно, в 10,2% и 12,5% случаев. Кальцинаты располагались преимущественно в центре лимфатического узла, однако у 4 (50,0%) больных НТМ кальцинаты были расположены эксцентрично.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при ДТЛ и НТМ КТ характеристика очагов диссеминации в легких, изменений во ВГЛУ и плевре отличаются, несмотря на схожесть их структуры, локализации, преимущественного характера вовлечения и выраженности инфильтрации различных структур бронхолегочной системы и выявления инвалютных изменений.

Сугубо рентгенологический (КТ) симптом «матовое стекло», являющийся признаком как альвеолита, так и васкулита, а также эндобронхиальное распространение инфекций в виде КТ симптома «дерево в почках», по нашим данным, при ДТЛ и НТМ не имеют статистически значимых отличий в дифференциации по течению, так как данные КТ признаки выявляются в том числе при хронических стадиях.

Вместе с тем при анализе необходимо учитывать стадии течения и генез патологий, а также структурные изменения, на фоне которых выявляются вышеотмеченные КТ признаки, так как возникает необходимость дифференциации их от проявлений «мозаичной перфузии», гиповентиляции, диапедеза легочной ткани клеточными элементами крови, обусловленных нарушением перфузии, обструкцией воздухоносных путей и кровотечения (кровохарканья) у данных групп больных.

Необходимо отметить также преобладание кальцинированных очагов при НТМ в отличие от ДТЛ, так же как и инфильтрации листков плевры с вовлечением экстраплевральной клетчатки, выявляемых преимущественно при ДТЛ.

Анализ изменений ВГЛУ при ДТЛ и НТМ показал, что наиболее часто поражаются правые верхние и нижние группы паратрахеальных лимфатических узлов. Однако при ДТЛ, в отличие от НТМ, в патологический процесс нередко могут быть вовлечены лимфатические узлы надключичных, параэзофагальных групп, а также узлы легочной связки и корней легких.

По результатам КТ, очаговые изменения (очаги диссеминаций), дифференцируемые в структурах первичной и вторичной дольки, выявляются гораздо раньше и являются показателем уровня поражения бронхолегочных структур. Именно генез и преимущественное поражение, локализация гранулем (колокализации) с учетом стадий течений, признаков инволюций в анатомических структурах являются определяющими КТ-морфологическими критериями дифференциальной диагностики данных заболеваний.

Постпроцессорная обработка с использованием современных КТ программ при ДТЛ и НТМ позволяет выявить характерные изменения в паренхиме, строме легкого, в адвентиции сосудистых структур, воздухоносных путей, ВГЛУ, инфильтрации листков плевры с вовлечением экстраплевральной клетчатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А. и др.* Случай дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких // *Медицинский альянс*. 2015. – № 4. – С. 99–109.
2. *Винокуров А.С., Соколина И.А., Винокурова О.О.* Клинико-рентгенологические особенности лимфогенной диссеминации при туберкулезе легких // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020. – Т. 101. – № 4. – С. 253–262. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-4-253-262
3. *Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В. и др.* Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. – № 2. – С. 8–14.
4. Диссеминированные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. 2011. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 480 с.
5. *Ерохин В.В., Романова Л.К.* Клеточная биология легких в норме и патологии. 2000. – М.: Медицина. – 496 с.
6. *Лазарева Я.В., Корякин В.А.* Интерстициальный (лимфогенный) диссеминированный туберкулез легких. Диагностические возможности компьютерной томографии // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005. – № 3. – С. 20–25.
7. *Лепеха Л.Н.* Макрофаги в легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. 2000. – М.: Медицина. – С. 234–252.
8. *Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А.* Нетуберкулезные микобактерии. 2008. – М.: МНПЦБТ. – 256 с.
9. *Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е.* Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. 2014. – М.: МНПЦБТ. – 256 с.
10. *Оттен Т.Ф., Васильев А.В.* Микобактериоз. 2005. – СПб.: Медицинская пресса. – 224 с.
11. *Помельцов К.В.* Рентгенологическая диагностика туберкулеза легких. 1971. – М. – 367 с.
12. *Прозоров А.Е.* Рентгенодиагностика туберкулеза легких.1940. – М. – 324 с.
13. *Самсонова М.В., Черняев А.Л.* Гранулематозные заболевания легких // *Пульмонология*. 2017. – Т. 27. – № 2. – С. 250–261.
14. Туберкулез органов дыхания / под. ред. А.Э. Эргешова. Руководство для врачей. 2017. – М.: ООО «Галлея-Принт». – 523 с.
15. *Хоменко А.Г.* Туберкулез органов дыхания. 1996. – М.: Медицина. – 202 с.
16. *Штефко В.Г.* Вопросы патологической анатомии и клиники лимфогенных фаз туберкулезного процесса. 1937. – М., – 319 с.
17. *Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н.* Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) // *Пульмонология*. 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 303–308.
18. BTS NTM Guideline Development Group, 2017, vol. 72.
19. *Glassroth J.* Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest,* 2008, vol. 133, no. 1, pp. 243–251.
20. *Griffith D.E., Aksamit X., Brown-Elliott B.A. et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367–416.

REFERENCES

1. *Belokurov M.A., Chernokhaeva I.V., Tsinzerling V.A. et al.* A case of differential diagnosis between TB and other lung diseases. *Meditsinsky Alyans*, 2015, no. 4, pp. 99–109. (In Russ.)
2. *Vinokurov A.S., Sokolina I.A., Vinokurova O.O.* Clinical and radiological features of lymphogenic dissemination in pulmonary TB. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2020, vol. 101, no. 4, pp. 253–262. (In Russ.) DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-4-253-262
3. *Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V. et al.* Pulmonary mycobacterioses: epidemiology, microbiological and clinical aspects of diagnosis. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2012, no. 2, pp. 8–14. (In Russ.)
4. Disseminated pulmonary diseases. Ed. by M.M. Ilkovich. Moscow, GEOTAR-Media, 2011, 480 p. (In Russ.)
5. *Erokhin V.V., Romanova L.K.* Cell biology of the lungs in health and disease. Moscow, Meditsina, 2000, 497 p. (In Russ.)
6. *Lazareva Ya.V., Koryakin V.A.* Interstitial (lymphogenic) disseminated pulmonary TB. Diagnostic potentials of computed tomography. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, no. 3, pp. 20–25. (In Russ.)
7. *Lepekha L.N.* Macrophages in the lungs. In: Cell biology of the lungs in health and disease. Guidelines for physicians. Ed. by V.V. Erokhin, L.K. Romanova. Moscow, Meditsina, 2000, pp. 234–252. (In Russ.)
8. *Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A.* Nontuberculous mycobacteria. Moscow, MNPCBT, 2008, 256 p. (In Russ.)
9. *Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E.* Nontuberculous mycobacteria, mycobacterioses. Moscow, MNPCBT, 2014, 256 p. (In Russ.)
10. *Otten T.F., Vasilyev A.V.* Mycobacteriosis. St. Petersburg, Meditsinskaya pressa, 2005, 224 p. (In Russ.)
11. Pomeltsov K.V. Radiological diagnosis of pulmonary TB. Moscow, 1971, 367 p. (In Russ.)
12. Prozorov A.E. Roentgen diagnosis of pulmonary TB. Moscow, 1940, 324 p. (In Russ.)
13. *Samsonova M.V., Chernyaev A.L.* Granulomatous lung diseases. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 2, pp. 250–261. (In Russ.)
14. Pulmonary tuberculosis. Guidelines for physicians. Ed. by A.E. Ergeshov. Moscow, Galleya-Print, 2017, 523 p. (In Russ.)
15. *Khomenko A.G.* Pulmonary tuberculosis. Moscow, Meditsina, 1996, 2002 p. (In Russ.)
16. Shtefko V.G. The issues of pathological anatomy and clinical features of lymphogenic phases of TB process. Moscow, 1937, 319 p. (In Russ.)
17. *Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Larionova E.E., Chernousova L.N.* Nontuberculous mycobacteria in patients with pulmonary diseases (a clinical and laboratory study). *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 303–308. (In Russ.)

18. BTS NTM Guideline Development Group, 2017, vol. 72.
19. *Glassroth J.* Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest,* 2008, vol. 133, no. 1, pp. 243–251.
20. *Griffith D.E., Aksamit X., Brown-Elliott B.A. et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367–416.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, зав. отделением лучевой диагностики
Тел.: +7 (926) 275-51-89
E-mail: rasul.amansahedov@mail.ru

Дмитриева Людмила Ильинична – к.м.н., врач-рентгенолог Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-90-36
E-mail: Lubava_vv@mail.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе
Тел.: +7 (499) 785-90-60
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Абдуллаев Ризван Юсифович – д.м.н., профессор, зав. отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
Тел.: +7 (499) 748-30-23
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Лепеха Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
Тел.: +7 (499) 785-91-79
E-mail: lep3@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – д.м.н., профессор, директор
Тел.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Resulguly B. Amansakhedov, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation, Head of Radiology Department
Tel.: +7 (926) 275-51-89
E-mail: rasul.amansahedov@mail/ru

Ludmila I. Dmitrieva, Candidate of Medical Sciences, Radiologist, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation
Tel.: +7 (499) 785-90-36
E-mail: Lubava_vv@mail.ru

Oksana G. Komissarova, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment
Tel.: +7 (499) 785-90-60
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Rizvan Yu. Abdullaev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry
Tel.: +7 (499) 748-30-23
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Larisa N. Lepekha, Doctor of Biological Sciences, Professor, Principal Researcher, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry
Tel.: +7 (499) 785-91-79
E-mail: lep3@yandex.ru

Atadzhan E. Ergeshov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director
Tel.: +7 (499) 785-90-19
E-mail: cniit@ctri.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 3, с. 71–78

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И КОМОРБИДНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАЗЕРНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ОЧАГОВ

© 2021 г. Читорелидзе Г.В., Лепеха Л.Н., Красникова Е.В., Багиров М.А.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» г. Москва, Россия

Поступила 31.05.2021

Актуальность исследования обусловлена необходимостью повышения эффективности хирургического лечения больных распространенным туберкулезом (ТБ) легких с сопутствующим сахарным диабетом (СД). **Цель исследования:** повышение эффективности хирургического лечения больных ТБ легких и сопутствующим СД за счет применения интраоперационной лазерной деструкции очагов в оставшихся после резекции отделах легкого. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов хирургического лечения 101 больного распространенным ТБ легких с сопутствующим СД. Основную группу составили 36 пациентов, у которых после резекции легкого интраоперационно выполнялась лазерная деструкция очагов в оставшихся отделах легкого аппаратом ЛСП-30. Группу сравнения составили 65 пациентов, которым радикальные хирургические вмешательства проводились без применения лазерных методик. Из них у 30 больных проводилась оценка морфологического состояния очагов туберкулезного воспаления различной локализации. **Результаты.** Установлено, что при использовании интраоперационной лазерной деструкции очагов аппаратом ЛСП-30 сохраняется значительный объем функционально значимой легочной паренхимы, что подтверждается результатами спирометрии и исследования газового состава крови в послеоперационном периоде, снижается частота послеоперационных осложнений. Результаты морфологического исследования операционного материала показали, что прогрессирование и распространение специфического воспаления у больных ТБ легких и СД может происходить вследствие бронхогенной и лимфогематогенной диссеминации, что приводит к развитию ацинозных или ацинозно-лобулярных казеозных фокусов и осложняет течение ТБ. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности хирургического лечения с применением высокоэнергетического лазера ЛСП-30 для деструкции очагов в оставшихся после резекции отделах легкого, которая составила 96,2% и была выше на 16,2% ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, хирургическое лечение, высокоэнергетическое лазерное излучение.

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0017 «Разработка хирургических методов лечения распространенного туберкулеза органов дыхания и костно-суставной системы».

DOI: 10.7868/S2587667821030080

THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED DESTRUCTIVE PULMONARY TB AND DIABETES MELLITUS COMORBIDITY USING LASER DESTRUCTION OF THE FOCI

Chitorelidze G.V., Lepekha L.N., Krasnikova E.V., Bagirov M.A.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 31.05.2021

The relevance of the research was preconditioned by the necessity to improve the effectiveness of surgical treatment of patients with disseminated pulmonary TB and diabetes mellitus (DM) comorbidity. **Aim.** To improve the effectiveness of surgical treatment of pulmonary TB patients with DM comorbidity due to intraoperative laser destruction of the foci after pulmonary resection. **Materials and methods.** We analyzed the outcomes of surgical treatment of 101 patients with disseminated pulmonary TB and DM comorbidity. The main group was comprised of 36 patients exposed to laser destruction of the foci with a laser shock peening (LSP)-30 device after pulmonary resection. The comparison group was comprised of 65 patients, who only underwent pulmonary resection. In 30 of the patients the morphological assessment of TB inflammation foci was performed. **Results.** We established that exposure to intraoperative laser destruction of the foci

with an LSP-30 device allowed to retain significant volume of functionally valuable lung parenchyma. It was confirmed by spirometry results and studies of blood gases in the post-operative period. The frequency of post-operative complications decreased. The morphology study of resection samples demonstrated that progressing and spread of TB inflammation in the lungs of patients with pulmonary TB and DM comorbidity could be due to bronchogenic or lymphogenic dissemination, which resulted in the development of acinar or acinar-lobular caseation foci and the complicated course. **Conclusion.** The obtained results suggested high effectiveness of surgical treatment using high energy LSP-30 laser for the foci destruction after pulmonary resection. The effectiveness achieved 96.2% and exceeded the similar rate in the comparison group by 16.2% ($p < 0.01$).

Keywords: TB, diabetes mellitus, surgical treatment, high energy laser irradiation.

The study was conducted under research topic no. 0515-2019-0017: "The development of methods of surgical treatment for disseminated pulmonary TB and bones and joints TB".

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на снижение темпов заболеваемости туберкулезом (ТБ) и стабилизацию эпидемической ситуации в Российской Федерации в последние годы, проблема ТБ на сегодняшний день остается весьма актуальной. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2017 г. во всем мире от ТБ умерло 1,3 млн человек, а число вновь заболевших составило 10 млн человек. Важнейшим негативным фактором современного ТБ является постоянно растущий во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, уровень лекарственной устойчивости МБТ [2, 8, 11]. Остаются актуальной проблемой и сопутствующие ТБ заболевания. Частота регистрации нетуберкулезной патологии в специализированных противотуберкулезных учреждениях колеблется от 30 до 84,9% [9]. Особого внимания заслуживают случаи сочетания ТБ и сахарного диабета (СД) [12]. Последний остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку, по статистике, в среднем шесть человек умирает каждую минуту от этой болезни во всем мире (ВОЗ, 2006 г.) [13]. Отмечено, что в странах с повышенным уровнем распространенности СД возросла также и заболеваемость ТБ [13]. По данным отечественной и зарубежной литературы, сочетание ТБ и СД приводит к неблагоприятному течению обоих заболеваний, при котором наблюдается «синдром взаимного отягощения» [9, 13], который проявляется склонностью к деструкции легочной ткани со стороны основного заболевания и отягощенным течением СД с формированием сосудистых осложнений [7, 9, 13]. Многие авторы, работы которых посвящены хирургическому лечению этой сложной категории пациентов, сходятся во мнении, что оно сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений [1, 5, 9]. Это объясняется особенностями прогрессирования туберкулезного воспаления у данной категории больных, склонностью к деструкции и обсеменению, в том числе в оставшейся после резекции легочной паренхиме [10].

В ФГБНУ «ЦНИИТ» разработана интраоперационная методика с применением высокоэнергетического лазерного излучения на аппарате ЛСП-30, позволяющая выполнить деструкцию очагов, не увеличивая объем резекции легкого [4, 6].

Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения больных ТБ легких и сопутствующим СД за счет применения интраоперационной лазерной деструкции очагов в оставшихся после резекции отделах легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения эффективности метода лазерной деструкции очагов в остающихся после резекции отделах легкого все больные были разделены на две группы. Основную группу составили 36 пациентов, подобранных проспективно, у которых после резекции интраоперационно выполнялась лазерная деструкция очагов в оставшихся отделах легкого аппаратом ЛСП-30. Группу сравнения составили 65 пациентов, подобранных ретроспективно, которым радикальные хирургические вмешательства проводились без применения лазерных методик.

У 30 больных основной группы проводилась оценка морфологического состояния очагов туберкулезного воспаления различной локализации. С этой целью фрагменты легочной ткани фиксировали 10%-ным формалином, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин обычным способом. Срезы окрашивали гемоксилином и эозином по методам Ван Гизона и по Цилю–Нильсену, после чего срезы просматривали в световом микроскопе Leica DM4000B.

Всем пациентам проводилась форсированная спирометрия на аппарате «MasterScreenPneumo» фирмы Viasys Healthcare. Определяли: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, л, % от д.в.), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1, л, % от д.в.), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной

емкости легких (индекс Тиффно) (ОФВ1/ЖЕЛ,% от д.в.), пиковую скорость форсированного выдоха (ПОС% от д.в.) и среднюю скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС 25–75% от д.в.). Эталонными считались величины Европейского общества угля и стали (ECCS, 1993 г.). Изучали парциальное давление кислорода (pO2 мм рт. ст.) и углекислого газа (pCO2 мм рт. ст.) в крови, сатурацию (SaO2,% от д.в.) с применением автоматического газоанализатора "EasyBloodGas" фирмы Medica (США) в предоперационном периоде, а в раннем послеоперационном периоде – на анализаторе "GEM Premier 3000" Instrumentation Laboratory (США). Капиллярную кровь на анализ брали из мочки уха.

В обеих группах преобладали мужчины: 80,0% (n = 16) пациентов в основной группе, 56,9% (n = 37) пациентов – в группе сравнения, при этом большинство пациентов находилось в трудоспособном возрасте от 19 до 59 лет: 85,0% (n = 17) в основной группе, 84,6% (n = 55) в группе сравнения. Средний возраст в основной группе составил 42,8 ± 2,6 года, а в группе сравнения – 44,1 ± 2,8 года.

Группы были сопоставимы по продолжительности заболевания, распространенности туберкулеза легких, клиническим формам, частоте осложнений основного заболевания, интенсивности бактериовыделения, спектру лекарственной устойчивости возбудителя, типу СД и характеру его осложнений.

В обеих группах преобладали случаи распространенного ТБ с деструкцией легочной ткани. В большинстве наблюдений в обеих группах диагностированы множественные туберкулемы легких, в том числе в фазе распада: 75,0% (n = 15) пациентов в основной группе и 78,4% (n = 51) в группе сравнения.

Группы были сопоставимы по типам выполненных резекций легкого. В обеих группах в большинстве случаев выполнены комбинированные резекции, в том числе с обработкой корня легкого: 40,0% (n = 8) пациентов в основной группе и 40,0% (n = 26) в группе сравнения.

В основной группе при наличии очаговых образований в оставшихся после резекции отделах легкого в качестве альтернативы аппаратной резекции проводилась лазерная деструкция очагов высокоэнергетическим лазером ЛСП-30 с длинной волны 930 нм., мощностью 5 Вт. и экспозицией 6 сек. При этом выполнялось непосредственное подведение к очагам световода высокоэнергетического лазера ЛСП-30с экспозицией воздействия 0,2–0,5 сек. (рис. 1). Дальнейшие этапы операции не отличались от одноименных этапов в группе контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов исследования показал, что средняя интраоперационная кровопотеря в основной группе была ниже, чем в группе сравнения (67,5 ± 9,2 мл и 92,7 ± 10,9 мл соответственно). Средняя продолжительность операции в основной группе была достоверно дольше, чем в контрольной, и составила 168,5 ± 12,9 мин. против 132,2 ± 6,8 мин.

Распределение больных по характеру интраоперационных осложнений представлено в табл. 1.

Данные табл. 1 демонстрируют, что частичный разрыв легкого при его мобилизации

(а) (б)

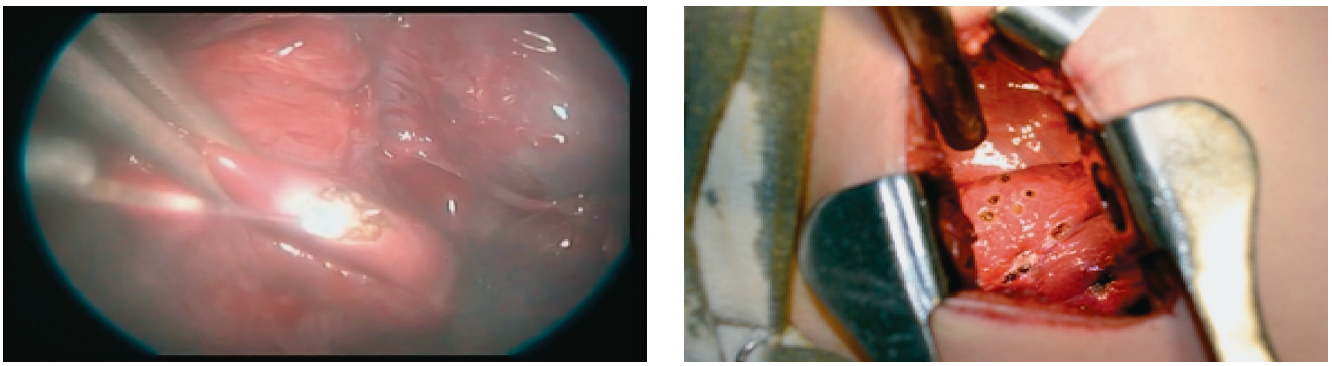

Рисунок 1. Интраоперационная деструкция очагов отсева высокоэнергетическим лазером ЛСП-30.
а – деструкция очага лазером ЛСП-30, б – легочная ткань после деструкции лазером ЛСП-30.

Figure 1. Intraoperative destruction of the dissemination foci with high-energy LSP-30 laser.
a – a focus destruction with LSP-30 laser, b – lung tissue after destruction with LSP-30 laser.

Таблица 1. Распределение больных по характеру интраоперационных осложнений

Table 1. The distribution of patients by type of intraoperative complications

Характер интраоперационных осложнений	Основная группа		Группа сравнения		p
	n = 20		n = 65		
	n	%	n	%	
Частичный разрыв легкого при его мобилизации	1	5,00%	5	7,70%	p < 0,01
Травма сосуда, кровотечение	1	5,00%	4	6,20%	p < 0,05
Вскрытие полости каверны	1	5,00%	5	7,70%	p < 0,05
Всего осложнений	3	15,00%	14	21,50%	p < 0,01

Таблица 2. Распределение больных по характеру послеоперационных осложнений

Table 2. The distribution of patients by type of post-operative complications

Характер послеоперационных осложнений	Основная группа		Группа сравнения		p
	n = 36		n = 65		
	n	%	n	%	
Замедленное расправление легкого, продленный сброс воздуха	2	5,6%	8	12,3%	p > 0,05
Интраплевральное кровотечение	1	2,8%	4	6,2%	p > 0,05
Острый бронхоплевральный свищ			1	1,5%	
Пневмония оперированного легкого	1	2,8%	3	4,6%	p > 0,05
Послеоперационный ателектаз, гиповентиляция			6	9,2%	
Экссудативный плеврит	1	2,8%	3	4,6%	p > 0,05
Формирование остаточной плевральной полости			7	10,8%	
Раневые осложнения	2	5,6%	7	10,8%	p > 0,05
Всего осложнений	7	19,4%	39	60,0%	p < 0,01

в момент пневмолиза чаще наблюдался в группе сравнения: у 5,0% (n = 1) и у 7,7% (n = 5) пациентов. Вскрытие полости каверны чаще наблюдалось в группе сравнения у 5,0% (n = 1) против 7,7% (n = 5) пациентов. Травмы сосудов корня легкого, сопровождающиеся интраплевральным кровотечением, немного чаще наблюдались в группе сравнения: у 5,0% (n = 1) против 6,2% (n = 4) пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение методики лазерной деструкции очагов у больных после проведения основного этапа резекции не увеличивает частоту интраоперационных осложнений. Распределение больных по характеру послеоперационных осложнений представлено в табл. 2.

Послеоперационный период осложнился у 19,4% (n = 7) пациентов в основной группе и у 60,0% (n = 39) в группе сравнения. В основной группе замедленное расправление легкого, продленный сброс воздуха наблюдались реже, чем в группе сравнения: у 5,6% (n = 2) против 12,3% (n = 8) пациентов. Интраплевральное кровотечение, потребовавшее выполнения реторакотомии, удаления гематомы и повторного гемостаза достоверно чаще наблюдалось в группе сравнения: у 2,8% (n = 1) против 6,2% (n = 4) пациентов. Пневмония оперированного легкого в обеих группах наблюдалась в равной степени: у 2,8% (n = 1) и у 4,6% (n = 3) пациентов соответственно. Экссудативный плеврит осложнил течение позднего послеоперационного периода у 2,8% (n = 1) пациентов в основной группе и у 4,6% (n = 3) в группе сравнения. В равных долях в обеих группах наблюдалась несостоятельность операционной раны: у 5,6% (n = 2) пациентов в основной группе и у 10,8% (n = 7) в группе сравнения. Обращает на себя внимание отсутствие послеоперационных ателектазов в основной группе, в то время как в контрольной группе описанное выше осложнение встречалось у 9,2%

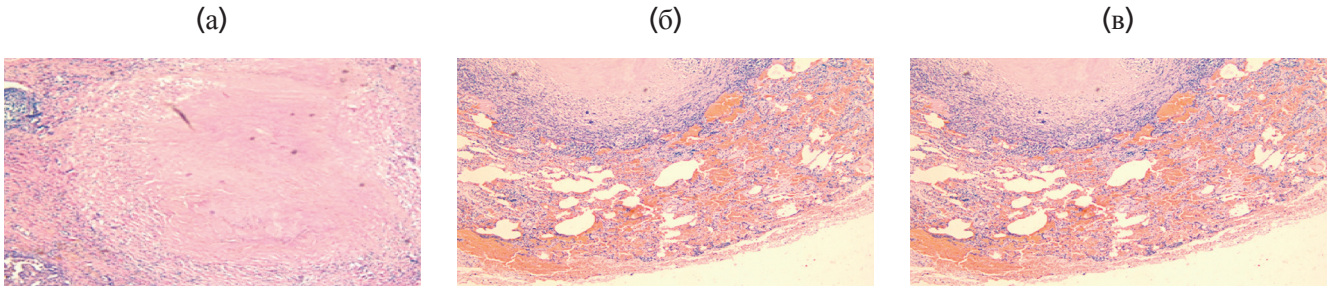

Рисунок 2. Бронхогенные очаги отсева у больных ТБ и СД. Окраска гематоксилином и эозином: а – фокус уплотненного казеоза с клеточной инфильтрацией по периферии, х180; б – инфильтрация казеоза и фиброзной капсулы, х180; в – фокус уплотненного казеоза без развития фиброзной капсулы под плеврой, х260.

Figure 2. Bronchogenic dissemination foci in TB/DM patients. Hematoxylin and eosin staining: a – a consolidated caseation focus with cell infiltration in the periphery, x180; b – infiltration of caseation and a fibrous capsule, x180; c – a consolidated caseation focus without the development of a fibrous capsule under the pleura, x260.

(n = 6) больных. У одного пациента из группы сравнения течение ближайшего послеоперационного периода осложнилось формированием острого бронхиального свища – в 1,5% (n = 1). Этому больному для ликвидации бронхиального свища потребовался ряд костно-пластических операций, включающих формирование торакостомы и проведение отсроченной торакомиопластики с ушиванием торакального окна. Рецидива бронхиального свища у данного больного не установлено, пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии после окончания этапного хирургического лечения и продолжает принимать противотуберкулезную терапию по месту жительства.

Стоит отметить, что формирование остаточной плевральной полости как специфического осложнения, напрямую связанного с объемом удаленной легочной паренхимы, не наблюдалось у больных основной группы, в то время как у больных группы сравнения частота этого осложнения составила 10,8% (n = 7).

Как показало гистологическое исследование, помимо признаков умеренного прогрессирования туберкулезного воспаления у больных ТБ и СД выявлялось наличие значительного количества очагов отсева как бронхогенных, так и лимфогематогенных. Последние часто располагались в субплевральной зоне. Очаги отсева обычно имели вид участков уплотненного казеоза (рис. 2). Степень развития фиброзной капсулы значительно варьировала, что было особенно характерно для больных группы сравнения. Она могла быть тонкой, рыхлой, с инфильтрацией клеточными элементами воспаления под капсулой (рис. 2а). В отдельных очагах клеточные элементы определялись также в составе казеозных масс (рис. 2б), что указывало на остроту специфического процесса и их нестабильное состояние в легких. Очаги казеоза часто выявлялись в субплевральной зоне, в том числе непосредственно под плеврой (рис. 2в).

Всем больным на 21–28-е сутки послеоперационного периода проводились спирометрия и исследование газового состава крови. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели спирометрии, газового состава и сатурации крови у больных на 21–28-е сутки послеоперационного периода

Table 3. The parameters of spirometry, blood gases and saturation in patients on day 21–28 after operation

Дыхательные объемы/ газы крови/сатурация	Основная группа			p	Группа сравнения		
	n = 36				n = 65		
	min	max	среднее		min	max	среднее
	1	2	3		4	5	6
ФЖЕЛ	69	92	79 ± 1,4	p 3–6 > 0,05	59	90	78,1 ± 1,1
ОФВ1	62	89	72,9 ± 1,7	p 3–6 > 0,05	45	88	70,8 ± 1,2
pO2	75	89	83,6 ± 0,7	p 3–6 < 0,01	62	87	79,1 ± 0,4
pCO2	34	41	37 ± 0,3	p 3–6 < 0,05	34	43	37,5 ± 0,2
SaO2	89	98	94 ± 0,4	p 3–6 < 0,01	87	96	90,9 ± 0,2

Значимых изменений дыхательных объемов в группах не наблюдалось. Средняя ФЖЕЛ составила 79 ± 1,4% от д.в. в основной группе и 78,1 ± 1,1% от д.в. в группе сравнения. Средний ОФВ1 в основной группе составил 72,9 ± 1,7% от д.в., в группе сравнения 70,8 ± 1,2% от д.в. При анализе газового состава крови получены следующие результаты: среднее pO2 в основной группе 83,6 ± 0,7 мм рт. ст., что достоверно выше, чем в группе сравнения (79,1 ± 0,4 мм рт. ст., $p < 0,01$), среднее pCO2 в основной группе – 37 ± 0,3 мм рт. ст., что достоверно ниже, чем в группе сравнения (37,5 ± 0,2 мм рт. ст., $p < 0,05$), средняя SaO2 в основной группе 94 ± 0,4% от д.в., что достоверно выше, чем в группе сравнения (90,9 ± 0,2% от д.в., $p < 0,01$).

Таким образом, можно сделать вывод, что применение интраоперационной деструкции очагов лазером ЛСП-30, в качестве альтернативы увеличению объема резекции, позволяет сохранить значительный объем функционально значимой легочной паренхимы, что подтверждается газовым составом крови и сатурацией в послеоперационном периоде.

Клинический эффект достигнут у 96,2% ($n = 25$) пациентов в основной группе, что достоверно выше, чем в группе сравнения – 80,0% ($n = 52$) ($p < 0,01$). Необходимость повторного этапа хирургического лечения была достоверно ниже у больных в основной группе: 3,8% ($n = 1$) против 15,4% ($n = 10$) пациентов группы сравнения соответственно. Необходимость повторного этапа хирургического лечения у больных в контрольной группе в основном была связана с формированием остаточной полости, по поводу которой пациентам выполнялась отсроченная экстраплевральная торакопластика. У 3,1% ($n = 2$) пациентов в группе сравнения наблюдалось прогрессирование ТБ в оперированном легком. Госпитальная летальность в группе сравнения составила 1,5% ($n = 1$) вследствие развития массивной тромбоэмболии легочной артерии и острой дыхательной недостаточности. В основной группе госпитальной летальности не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение результатов хирургического лечения больных распространенным деструктивным ТБ органов дыхания с сопутствующим СД с применением интраоперационной лазерной деструкции очагов в оставшихся после выполнения резекции отделах легочной паренхимы показало, что из двух сопоставимых по распространенности процесса, характеру деструкции, интенсивности бактериовыделения, спектра ЛУ МБТ, типу и течению СД, числу и характеру предшествующих операций групп в той, в которой применялась интраоперационная лазерной деструкция очагов аппаратом ЛСП-30, сохраняется значительный объем функционально значимой легочной паренхимы. Это подтверждается характером газового состава крови и уровнем сатурации у этих больных. В этой же группе не наблюдалось остаточных плевральных полостей, в то время как в группе сравнения описанное выше осложнение установлено у 10,8% пациентов. Кроме того, в основной группе не наблюдалось послеоперационных ателектазов и гиповентиляции оперированного легкого, а в контрольной группе их частота составила 9,2%. В группе, где применялась интраоперационная лазерная деструкция очагов, в оставшихся отделах легкого частота послеоперационных осложнений была ниже в 5,5 раз ($p < 0,01$). Эффективность хирургического лечения больных ТБ легких и СД с применением высокоэнергетического лазера ЛСП-30 оказалась выше на 16,2% ($p < 0,01$), чем в группе сравнения, за счет отсутствия остаточных плевральных полостей и послеоперационных ателектазов с гиповентиляцией легкого.

Прогрессирование и распространение специфического воспаления у больных туберкулезом легких и СД может происходить в результате активации процессов бронхогенной и лимфогематогенной диссеминации, что приводит к развитию ацинозных или ацинозно-лобулярных казеозных фокусов, что усложняет течение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алиев В.Ф.* Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких // В сборнике: Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева. 2018. – С. 386.
2. *Андреевская С.Н. и др.* Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей / под ред. А.Э. Эргешова. 2017. – М.: Галлея-Принт. – 523 с.
3. *Астахова Л.В., Игнатьева Е.Н., Головнева Е.С. и др.* Морфофункциональные изменения в очагах лазерной деструкции печени, почки, селезенки (экспериментальное исследование) // *Лазерная медицина*. 2016. – Т. 20. – Вып. 1. – С. 50–54.
4. *Багиров М.А., Добкин В.Г.* Лазеры во фтизиатрии и торакальной хирургии: настоящее и будущее // *Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы*. 2001. – М. – С. 110–116.

5. *Багиров М.А., Садовникова С.С., Красникова Е.В. и др.* Современные подходы к хирургическому лечению туберкулеза легких // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования туберкулезной инфекции: проблемы и пути решения». Туберкулез в XXI веке: Проблемы и пути решения. Труды ФГБНУ «ЦНИИТ»*. 2015. – М. – С. 151–165.
6. *Багиров М.А., Добкин В.Г., Куйлиев Э.М. и др.* Эффективность применения различных типов лазеров при хирургическом лечении больных туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. 1992. – № 9. – 10. – С. 28–32.
7. *Батыршина Я.Р., Краснов В.А., Петренко Т.И.* Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективностью резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. – № 5. – С. 28–34.
8. *Богородская Е.М., Литвинов В.И., Белиловский Е.М.* Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2017. 2018. – М.: МНПЦБТ. – 288 с.
9. *Гиллер Д.Б., Глотов Е.М., Кесаев О.Ш. и др*. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом // *Инновационная медицина Кубани*. 2020. – № 1(17). – С. 16–22.
10. *Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Земскова З.С. и др.* Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008. – Т. 85. – № 7–8. – С. 45–64.
11. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. – № 8. – С. 15–24.
12. *Перельман М.И., Донцер Н.А., Смурова Т.Ф. и др.* Хирургия туберкулеза легких у больных сахарным диабетом // *Проблемы туберкулеза*. 1986. – № 1. – С. 38–41.
13. *Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract*., 2018, vol. 138, pp. 271–281.

REFERENCES

1. *Aliev V.F.* The effectiveness of surgical treatment for pulmonary TB. In: The relevant issues of theoretical, experimental, and clinical medicine and pharmacy. The proceedings of the 52nd annual All-Russian conference of students and young scientists dedicated to the 90th anniversary of Professor P.V. Dunaev, Doctor of Medical Sciences, Honoured Scientist of the Russian Federation. 2018, p. 386. (In Russ.)
2. *Andreevskaya S.N. et al.* Pulmonary tuberculosis. The guidelines for physicians. Ed. by A.E. Ergeshov. Moscow, Galleya-Print, 2017, 523 p. (In Russ.)
3. *Astakhova L.V., Ignatyeva E.N., Golovneva E.S. et al.* Morphological and functional changes in the laser destruction foci in liver, kidney, and spleen (an experimental study). *Laser Medicine*, 2016, vol. 20, issue 1, pp. 50–54. (In Russ.)
4. *Bagirov M.A., Dobkin V.G.* Lasers in phthisiology and thoracic surgery: the present and the future. In: Scientific works dedicated to the 75th anniversary of the leading TB institution of Moscow. Moscow, 2001, pp. 110–116. (In Russ.)
5. *Bagirov M.A., Sadovnikova S.S., Krasnikova E.V. et al.* Modern approaches to surgical treatment for pulmonary TB. *Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference: "Fundamental and applied research into TB infection: problems and solutions"*. In: Tuberculosis in the 21st century: Problems and solutions. The proceedings of the Central TB Research Institute. Ed. by A.E. Ergeshov. Moscow, 2015, pp. 151–165. (In Russ.)
6. *Bagirov M.A., Dobkin V.G., Kuiliev E.M. et al.* The effectiveness of different type lasers in surgical treatment of pulmonary TB patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 1992, no. 9–10, pp. 28–32. (In Russ.)
7. *Batyrshina Ya.R., Krasnov V.A., Petrenko T.I.* Treatment outcomes of multi- and extensively drug resistant tuberculosis and efficiency of surgical resections in patients with high risk of unfavourable outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 28–43. (In Russ.)
8. *Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I., Belilovsky E.M.* TB control in Moscow. An analytical review of statistical rates of TB, 2017. Moscow, MNPCBT, 2018, 288 p. (In Russ.)
9. *Giller D.B., Glotov E.M., Kesaev O.Sh. et al.* Surgical treatment of destructive pulmonary TB in diabetes mellitus patients. *Innovatsionnaya Meditsina Kubani*, 2020, no. 1(17), pp. 16–22. (In Russ.)
10. *Erokhin V.V., Gedymin L.E., Zemskova Z.S. et al.* Pathomorphological diagnosis of major forms of TB (according to data of sectional studies). *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2008, vol. 85, no. 7–8, pp. 45–64. (In Russ.)
11. *Nechaeva O.B.* The epidemiological situation of TB in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 8, pp. 15–24. (In Russ.)
12. *Perelman M.I., Dontser N.A., Smurova T.F. et al.* Surgery for pulmonary TB in diabetes mellitus patients. *Problems of Tuberculosis*, 1986, no. 1, pp. 38–41. (In Russ.)
13. *Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract*., 2018, vol. 138, pp. 271–281.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Читорелидзе Георгий Валерьевич – аспирант отдела хирургии
Тел.: +7 (964) 622-84-44
E-mail: chitorelidze2015@yandex.ru

Лепеха Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
Тел.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: lep3@yandex.ru

Красникова Елена Вадимовна – д.м.н., старший научный сотрудник отдела хирургии
Тел.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: el.krasn@gmail.com

Багиров Мамед Адилович – д.м.н., профессор, зав. отделом хирургии
Тел.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: bagirov60@gmail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

George V. Chitorelidze, Postgraduate, Surgery Department
Tel.: +7 (964) 622-84-44
E-mail: chitorelidze2015@yandex.ru

Larisa N. Lepekha, Doctor of Biological Sciences, Professor, Principal Researcher, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry
Tel.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: lep3@yandex.ru

Elena V. Krasnikova, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Surgery Department
Tel.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: el.krasn@gmail.com

Mamed A. Bagirov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Surgery Department
Tel.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: bagirov60@gmail.ru

Вестник ЦНИИТ, 2021, № 3, с. 79–90

Методики лабораторных исследований

ТЕСТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ

Часть 2. Метод пропорций на плотных питательных средах

© 2021 г. Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

Поступила 23.07.2021

Проведен краткий обзор основных понятий, связанных с лекарственной чувствительностью микобактерий и фенотипических методов ее тестирования. Изложена методика определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам (ПТП) методом пропорций на плотных питательных средах.

Ключевые слова: тестирование лекарственной чувствительности микобактерий, клинический изолят, метод пропорций, плотные питательные среды.

Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0015 «Формирование лекарственной устойчивости микобактерий и соматических клеток к противотуберкулезным препаратам».

DOI: 10.7868/S2587667821030092

Laboratory Techniques

DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF MYCOBACTERIA

Part 2. The proportion method on solid growth media

Smirnova T.G., Larionova E.E., Andreevskaya S.N., Sevastyanova E.V., Chernousova L.N.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 23.07.2021

This article provides a brief review of key concepts associated with drug susceptibility of mycobacteria and phenotypic methods of its testing. The proportion method of drug susceptibility testing on solid growth media is described.

Keywords: drug susceptibility testing of mycobacteria, clinical isolate, proportion method, solid growth media.

The article was prepared under research topic no. 0515-2019-0015: “The development of drug resistance of mycobacteria and somatic cells to TB drugs”.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы разрабатываются новые тактики лечения туберкулеза (ТБ), особое значение приобретает персонализированный подход к химиотерапии для пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ). По результатам теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возможна своевременная коррекция лечения. Кроме того, потребность в тестировании лекарственной

чувствительности (ЛЧ) МБТ повышается с ростом значимости эпидемиологического надзора за устойчивостью к ПТП в конкретном регионе и в масштабах страны, что служит важным показателем эпидемиологической напряженности по ТБ.

Особенности новых подходов, введенных ВОЗ по определению терминов, характеризующих ЛЧ МБТ, описаны в предыдущей статье, посвященной определению ЛЧ методом абсолютных концентраций [1]. Кроме того, можно получить более подробную информацию в рекомендательных документах ВОЗ [11, 14].

Методы определения ЛЧ МБТ были стандартизованы в середине XX века. В согласительных документах ВОЗ, подготовленных по итогам международных консультативных встреч специалистов по бактериологии ТБ в 1961, 1963, 1967 и 1969 гг., были сформулированы критерии и стандарты технических процедур для выполнения тестов на определение чувствительности МБТ для трех основных методов – абсолютных концентрации, пропорций и коэффициента резистентности [6, 7, 8, 12].

МЕТОД ПРОПОРЦИЙ

Первоначально классический метод пропорций был предложен G. Canetti et al. [7]. В настоящее время оригинальный метод модифицирован и адаптирован для лабораторий с высокой поточностью.

Метод пропорций является основным рекомендованным ВОЗ методом для определения ЛЧ *M. tuberculosis*. Принцип метода состоит в определении процента клеток МБТ в культуре, устойчивых к тому или иному ПТП. Метод обладает рядом преимуществ:

- высокая чувствительность и специфичность;
- для метода разработаны критические концентрации (КК) для многих ПТП 1-го и 2-го ряда, а также для новейших ПТП;
- КК регулярно пересматриваются;
- метод может выполняться как на плотных (яичных и агаризованных), так и на жидких средах в автоматизированных системах;
- в случае использования жидких сред сокращается время получения результата (в среднем до 5–9 дней).

При сравнении метода абсолютных концентраций и метода пропорций ряд исследователей отмечают более высокую чувствительность и специфичность последнего, особенно в отношении этамбутола, стрептомицина и препаратов 2-го ряда [9, 10].

Несмотря на приведенные достоинства, метод пропорций обладает и серьезными недостатками, среди которых:

- время получения результатов на плотных питательных средах составляет от 21 до 40 дней;
- метод более сложен в исполнении и интерпретации результата;
- метод требует высоких трудозатрат;
- метод является дорогим (при использовании системы BACTEC MGIT 960/320).

Для ТЛЧ МБТ методом пропорций можно использовать различные плотные питательные среды – яичные и агаризованные [14]. ВОЗ стандартизовала и рекомендовала выполнение теста на трех видах сред: яичной среде Левенштейна–Йенсена и двух агаризованных средах – агар Middlebrook 7H10 и агар Middlebrook 7H11. Критические концентрации для ПТП различаются для каждого вида сред, так же, как и число ПТП, для которых эти критические концентрации были разработаны. В табл. 1 указаны критические концентрации ПТП, к которым должно проводиться ТЛЧ МБТ методом пропорций на трех средах [14].

Удовлетворительные результаты ТЛЧ методом пропорций получаются только тогда, когда:

- тестируемая культура МБТ не контаминирована посторонней микрофлорой;
- правильно стандартизовано количество бактериальной массы для посева;
- приготовление плотной питательной среды и разведение ПТП выполнено с соблюдением всех норм и правил.

Приготовление питательных сред с противотуберкулезными препаратами

Общие правила

Общие правила приготовления любых типов плотных сред для постановки ТЛЧ методом пропорций одинаковы и не отличаются от таковых для постановки ТЛЧ методом абсолютных концентраций. Среды должны содержать точные концентрации антибактериальных препаратов, соответствующие их активности, поэтому при приготовлении растворов препаратов необходимо учитывать их антибактериальную активность. Показатели антибактериальной активности должны быть указаны в паспорте к препарату.

Важно! Для приготовления растворов используйте только химически чистые субстанции, в паспорте к которым указана их антибактериальная активность и сроки годности. Храните субстанции препаратов строго в соответствии с рекомендациями производителя. Не используйте субстанции с истекшими сроками годности!

Таблица 1. Критические концентрации ПТП для определения ЛЧ МБТ методом пропорций на плотных питательных средах

Table 1. Critical concentrations of TB drugs for drug susceptibility testing of mycobacteria by the proportion method on solid growth media

Группа препаратов[1]	Препарат	Критические концентрации, мкг/мл		
		Среда Левенштейна–Йенсена	Агар Middlebrook 7H10	Агар Middlebrook 7H11
1-й ряд	Стрептомицин[2]	4,0	2,0	2,0
	Рифампицин[3]	40,0	0,5	1,0
	Изониазид	0,2	0,2	0,2
	Этамбутол[2]	2,0	5,0	7,5
Группа А	Левофлоксацин	2,0	1.0	–
	Моксифлоксацин (КК)	1,0	0,5	0,5
	Моксифлоксацин (пограничная концентрация)[4]	–	2,0	–
	Бедаквилин	–	–	0,25
	Линезолид	–	1,0	1,0
Группа С	Деламанид	–	–	0,016
	Амикацин	30,0	2,0	–
	Этионамид	40,0	5,0	10,0
	Протионамид	40,0	–	–

[1] В таблице указаны только те препараты, для которых разработаны критические концентрации.
[2] Согласно [5], стрептомицин и этамбутол относятся к группе С.
[3] Для рифампицина приведены критические концентрации, пересмотренные экспертной группой ВОЗ в 2020 г. [13]. Для всех остальных противотуберкулезных препаратов критические концентрации последний раз пересматривались в 2018 г. [14].
[4] Если препарат устойчив к КК, но чувствителен к пограничной концентрации, возможно принятие решения лечащим врачом об увеличении принимаемой пациентом дозы препарата для преодоления лекарственной устойчивости МБТ.

[1] Only drugs with specified critical concentrations are included in the table.
[2] According to [5], streptomycin and ethambutol are referred to group C.
[3] For rifampicin, critical concentrations revised by the WHO expert group in 2020 [13] are indicated. For other drugs, critical concentrations were last revised in 2018 [14].
[4] If a drug is resistant to the critical concentration but susceptible to the borderline concentration, the attending physician may decide on increasing the drug dose to overcome *M. tuberculosis* resistance.

Для определения чувствительности к лекарственным препаратам в лаборатории должны быть ежегодно поверяемые весы, позволяющие производить взвешивание с точностью до 0,2 мг, что обеспечит точность навески препаратов с погрешностью не более ± 1,5%.

При хранении разведенных препаратов при температуре +5 °С и выше более 6 часов может произойти снижение их активности. Поэтому растворы ПТП необходимо готовить непосредственно перед приготовлением сред.

Аликвоты разведенных препаратов в объеме, необходимом для добавления в одну порцию среды можно хранить в морозильных камерах, поддерживающих температуру ниже 20 °С, хранение возможно в течение 6 месяцев, при условии недопущения их оттаивания и повторного замораживания. Такая технология дает определенные преимущества: приготовление большего объема раствора позволяет взвешивать большую навеску препарата, что уменьшает ошибку взвешивания и потери субстанции при взвешивании.

После добавления препарата в среду необходимо тщательно ее перемешать, обеспечивая равномерное распределение препарата в среде, следует не допускать образования пузырей и пены. Свертывание (или застывание) среды с препаратом должно осуществляться в тех же условиях, что и свертывание (застывание) среды без препарата.

Для проведения ТЛЧ методом пропорций используется только чистая культура МБТ, предва-

рительно прошедшая процедуру проверки на контаминацию посторонней микрофлорой на кровяном агаре, процедуру проверки на принадлежность к МБТ окраской мазка культуры по Цилю–Нильсену, методом ПЦР или иммунохроматографическим методом [2].

Внимание! Проверка культуры на контаминацию параллельно с проведением самого теста на лекарственную чувствительность не допускается.

Состав комплекта сред для ТЛЧ методом пропорций:

• Если тест выполняется на среде Левенштейна–Йенсена: две пробирки с контрольной средой (без препаратов), по одной пробирке со средой, содержащей ПТП.

• Если тест выполняется на агаризованных средах (Middlebrook 7H10 или 7H11): две пробирки с контрольной средой без препаратов, по две пробирки со средой, содержащими ПТП.

Методика выполнения ТЛЧ МБТ методом пропорций на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена

Суть метода заключается в том, что осуществляют дозированный посев тщательно подготовленной и растертированной микобактериальной суспензии из выросшей культуры МБТ на пробирки с питательной средой Левенштейна–Йенсена, содержащие ПТП в КК и контрольные пробирки без препаратов. После определенного срока инкубации (21 и 28 дней для промежуточной оценки, 40 дней для окончательной оценки результатов ЛЧ) сравнивают рост колоний МБТ на среде без препарата и на среде, содержащей препарат. Результат получают, высчитывая процент выросших колоний на среде с препаратом (т.е. устойчивых к этому препарату) по отношению к числу выросших колоний на контрольной среде без препарата (т.е. к общему числу инокулированных клеток МБТ). Если процент выросших колоний ≥ 1, то культура МБТ считается устойчивой к данному препарату, если < 1, то культура МБТ считается чувствительной к данному препарату. Интерпретация результатов одинакова для всех ПТП.

Процедура приготовления плотной питательной яичной среды Л-Й подробно изложена в Приказе МЗ РФ № 109 [4], а также в других источниках [3]. Ниже будет дана подробная инструкция для разведения ПТП в расчете на приготовление 100 комплектов для ТЛЧ методом пропорций.

Разлить готовую среду Л-Й по 500 мл в стерильные флаконы – два флакона по 500 мл для контрольной среды без препаратов, по одному флакону 500 мл для каждого из ПТП. Флаконы со средой промаркировать (контроль без препаратов, наименование ПТП). ПТП разводят в соответствии с табл. 2.

После добавления ПТП в соответственно промаркированные флаконы со средой необходимо тщательно перемешать среду с тем, чтобы препарат равномерно распределился по всему объему.

Разлить приготовленные среды в стерильные промаркированные пробирки, закрыть пробирки крышкой и свертывать среду в свертывателе или в специальных наклонных штативах в термостате с принудительной вентиляцией.

Подготовка микобактериальной суспензии

Для ТЛЧ используется только чистая, свежая культура МБТ, прошедшая идентификацию. Бактериальную массу следует снимать петлей со всей поверхности среды.

1. Бактериальную массу гомогенизировать в стерильной пробирке с бусами d 2–3 мм и стерильным физиологическим раствором на вортексе. Более подробно о способах гомогенизации бактериальной массы изложено в [1].

2. Из гомогенизированной бактериальной массы приготовить суспензию микобактериальных клеток в физиологическом растворе по стандарту мутности МакФарланда № 1 (3×10^8 клеток МБТ/мл).

3. Последовательно приготовить четыре 10-кратных разведения суспензии 10^{-1} (3×10^7 клеток МБТ/мл), 10^{-2} (3×10^6 клеток МБТ/мл), 10^{-3} (3×10^5 клеток МБТ/мл), 10^{-4} (3×10^4 клеток МБТ/мл). Для ТЛЧ будут использоваться разведения 10^{-2} (3×10^6) – для контрольной пробирки 1 и пробирок с ПТП и 10^{-4} (3×10^4) – для контрольной пробирки 2. Для приготовления разведений суспензии МБТ необходимо заранее подготовить по 4 пробирки с 9 мл стерильного физиологического раствора на каждую тестируемую культуру. Пробирки промаркировать номером культуры и разведением. Из пробирки с подготовленной по стандарту мутности МакФарланда № 1 культуры перенести стерильной пастеровской пипеткой 1 мл суспензии МБТ в пробирку с 9 мл стерильного физиологического раствора (разведение 10^{-1}). Аккуратно и тщательно перемешать разведение суспензии пастеровской пипеткой. Перенести 1 мл суспензии из разведения 10^{-1} в пробирку со следующим разведением (10^{-2}). Тщательно перемешать пастеровской пипеткой

Таблица 2. Процедура разведения ПТП для среды Левенштейна–Йенсена

Table 2. The procedure of drug dilution for Lowenstein–Jensen growth medium

Препарат/критическая концентрация (мкг/мл)	Процедура разведения препарата	Объем препарата, который надо добавить в среду[1]
Изониазид/0,2	1. Взвесить 10 мг изониазида 2. Растворить навеску в 20,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 24,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**).	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Рифампицин/40,0	1. Взвесить 80 мг рифампицина 2. Растворить навеску в 20,0 мл 95%-ного этанола или ДМСО (**Раствор 1**).	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды
Этамбутол/2,0	1. Взвесить 10 мг этамбутола 2. Растворить навеску в 50,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**)	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды
Левофлоксацин/2,0	1. Взвесить 10 мг левофлоксацина 2. Растворить навеску в 5,0 мл 0,1М NaOH[2] (**Раствор 1**). 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Моксифлоксацин/1,0	1. Взвесить 11 мг моксифлоксацина гидрохлорида (соответствует 10 мг активного вещества). 2. Растворить навеску в 5,0 мл 0,1М NaOH[2] (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 19,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Амикацин/30,0	1. Взвесить 42 мг амикацина сульфата (соответствует 30 мг активного вещества) 2. Растворить навеску в 10,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**)	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды
Стрептомицин/4,0	1. Взвесить 13 мг стрептомицина сульфата (соответствует 10 мг активного вещества) 2. Растворить навеску в 25 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1)**	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды
Этионамид/40,0	1. Взвесить 80 мг этионамида 2. Растворить навеску в 20,0 мл 95%-ного этанола (**Раствор 1**)	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды

[1] Остатки разведенного препарата можно в аликвотах по 5,5–6 мл хранить в плотно закрывающихся пробирках при температуре ниже –20 °С для приготовления следующей партии комплектов для ТЛЧ. Хранению подлежат все препараты, кроме этионамида. Этионамид при заморозке выпадает в нерастворимый осадок. Разводить этионамид необходимо непосредственно перед приготовлением среды для ТЛЧ.

[2] Для приготовления 0,1М раствора NaOH взвесьте 0,4 г NaOH и растворите в 100 мл дистиллированной воды. Хранить при +2 ÷ +8 °С.

[1] Excessive drug dilution may by stored in 5.5–6 ml aliquots in tightly covered tubes at temperatures lower than –20 °C for preparation of other series for DST. All drugs except ethionamide are eligible for storage. Ethionamide produces insoluble deposition at freezing. It is important to dilute ethionamide immediately before medium preparation of DST.

[2] For preparation of 0.1M of NaOH, take 0.4 g of NaOH and dilute in 100 ml of distilled water. Store at +2 ÷ +8 °C.

и перенести 1 мл суспензии в следующее разведение, таким образом приготовив 4 разведения МБТ. Для постановки ТЛЧ методом пропорций будет использовано два разведения: 10^{-2} и 10^{-4}.

Посев разведенной суспензии МБТ на контрольные среды и среды с ПТП

1. Засеять по 0,1 мл суспензии МБТ (три капли из одноразовой пастеровской пипетки) из разведения 10^{-2} (посевная доза будет составлять 3×10^5 клеток МБТ) в контрольную пробирку 1 и в пробирки с препаратами.

2. Засеять 0,1 мл суспензии МБТ (три капли из одноразовой пастеровской пипетки) из разведения 10^{-4} (посевная доза 3×10^3 клеток МБТ) в контрольную пробирку 2.

Распределить суспензию МБТ по всей площади скошенной среды, чтобы клетки МБТ как можно равномернее осели на поверхность среды. Пробирки инкубировать при 37 °С, уложив горизонтально. Через несколько часов пробирки можно поднять и инкубировать вертикально. Получение результатов осуществляется в три этапа – на 21-й, 28-й и 40-й день инкубации.

Первый просмотр проводить на 21-й день инкубации

1. Проверить пробирки на наличие контаминации, удалить контаминированные пробирки, после выяснения причин контаминации повторить тест со свежей культурой МБТ.

2. Оценить рост колоний МБТ на среде без препаратов в контрольных пробирках:

а) При правильной подготовке микобактериальной суспензии в **контрольной пробирке 1** должно быть приблизительно в 100 раз больше колоний МБТ, чем в **контрольной пробирке 2**.

б) Если в **контрольной пробирке 1** наблюдается менее 20 колоний МБТ (скудный рост) или нет роста МБТ вообще, необходимо продолжить инкубацию до 28-го дня.

в) Если в **контрольной пробирке 1** визуализируется сплошной рост, а на среде с ПТП за 21 день не выросло ни одной колонии МБТ, то культура МБТ будет считаться **чувствительной** и тест можно считать выполненным.

г) Если в **обеих** контрольных пробирках регистрируется сплошной рост МБТ, это означает, что разведение культуры МБТ было произведено неправильно (**гиперзасев**). В этом случае ТЛЧ необходимо повторить, используя свежую культуру МБТ.

3. В остальных случаях необходимо подсчитать процент устойчивых клеток МБТ, выросших на средах с ПТП по отношению к общему числу засеянных клеток МБТ (выросших на среде без препарата в контрольной пробирке):

а) Подсчитать число колоний на среде без препарата в **контрольной пробирке 1** (разведение 10^{-2}).

б) Посчитать число колоний МБТ, засеянных из разведения 10^{-2}, выросших на пробирке с ПТП.

в) Посчитать процент числа колоний, выросших на пробирке с ПТП (то есть процент устойчивых клеток МБТ) от числа колоний на **контрольной пробирке 1** (то есть от общего числа посеянных клеток МБТ) по формуле:

$$\frac{\text{Число колоний, выросших в пробирке, содержащей ПТП}}{\text{Число колоний, выросших в контрольной пробирке 1}} \times 100\%$$

В случае сплошного роста МБТ или слишком большого числа колоний МБТ в **контрольной пробирке 1** процент устойчивых клеток можно подсчитать, используя **контрольную пробирку 2**, учитывая коэффициент разведения (×100). В этом случае формула будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{\text{Число колоний, выросших в пробирке, содержащей ПТП}}{\text{Число колоний, выросших в контрольной пробирке 2}} \times 100\%$$

4. Интерпретировать результат. Если процент выросших на среде с ПТП колоний ≥ 1, то культура МБТ будет считаться **устойчивой** к данному препарату и тест можно считать выполненным.

Во всех остальных случаях пробирки продолжают инкубировать до 28-го дня.

Следующий просмотр осуществить на 28-й день

1. Оценить рост колоний МБТ на среде без препаратов в контрольных пробирках.

Если в **контрольной пробирке 1** наблюдается менее 20 колоний МБТ (скудный рост) или нет роста МБТ вообще, это означает, что разведение культуры МБТ для засева было произведено неправильно (**гипозасев**). Необходимо переставить тест со свежей культурой МБТ.

2. В остальных случаях необходимо подсчитать процент устойчивых клеток МБТ, выросших на средах с ПТП, по отношению к общему числу засеянных клеток МБТ (выросших на среде без препарата в контрольной пробирке) по формуле, как это описано выше.

3. Интерпретировать результат. Если процент выросших на среде с ПТП колоний ≥ 1, то культура МБТ будет считаться **устойчивой** к данному препарату и тест можно считать выполненным.

Во всех остальных случаях пробирки продолжают инкубировать до 40-го дня.

Следующий просмотр осуществить на 40-й день

1. Подсчитать процент устойчивых клеток МБТ, выросших на средах с ПТП, по отношению к общему числу засеянных клеток МБТ (выросших на среде без препарата в контрольной пробирке) по формуле, как это описано выше.

2. Интерпретировать результат. Если процент выросших на среде с ПТП колоний < 1, то культура МБТ будет считаться **чувствительной** к данному препарату и тест можно считать выполненным. Если процент выросших на среде с ПТП колоний ≥ 1, то культура МБТ будет считаться **устойчивой** к данному препарату и тест можно считать выполненным.

Проведение ТЛЧ методом пропорций на агаризованных питательных средах

В настоящей статье мы приводим протокол постановки ТЛЧ методом пропорций на агаризованных средах Middlebrook 7H10 и Middlebrook 7H11.

Обе среды готовятся по одинаковой методике. Представлены расчеты для приготовления 100 комплектов тестов на ЛЧ.

1. Подготовить стерильные стеклянные флаконы на 1000 мл. Число флаконов равняется числу ПТП плюс два флакона для среды без препаратов. Подписать флаконы для среды без препаратов и оставшиеся флаконы в соответствии с наименованием препаратов.

2. Налить во флаконы по 450 мл дистиллированной воды.

3. Взвесить на весах 9,5 г основы агара Middlebrook 7H10 или 10,5 г основы Middlebrook 7H11.

4. Добавить основу агара во флаконы с дистиллированной водой.

5. Добавить во флаконы по 2,5 мл глицерина, тщательно перемешать, разбив комки агаровой основы.

6. Закрыть флаконы и автоклавировать при 121 °С 15 минут.

7. После автоклавирования агар должен остыть до 50–56 °С.

Внимание! Добавление обогащающей добавки и антибиотиков в слишком горячий агар приведет к разрушению компонентов добавки и препаратов и получению невалидных результатов ТЛЧ. Если температура колбы опустится ниже 50 °С, агар может застыть.

8. Во все флаконы добавить по 50 мл обогащающей добавки OADC.

9. Во флаконы, подписанные названиями ПТП, добавить по 5 мл соответствующих препаратов, разведенных предварительно по схеме, указанной в табл. 3 и 4.

Таблица 3. Процедура разведения ПТП для агаризованной среды Middlebrook 7H10

Table 3. The procedure of drug dilution for Middlebrook 7H10 agar

Препарат/критическая концентрация (мкг/мл)	Процедура разведения препарата	Объем препарата, который надо добавить в среду[1]
Изониазид/0,2	1. Взвесить 10 мг изониазида 2. Растворить навеску в 20,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 24,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Рифампицин/0,5	1. Взвесить 10 мг рифампицина. 2. Растворить навеску в 10,0 мл 95% -ного этанола или ДМСО (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 19,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Этамбутол/5,0	1. Взвесить 10 мг этамбутола 2. Растворить навеску в 20,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**)	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды
Левофлоксацин/1,0	1. Взвесить 10 мг левофлоксацина 2. Растворить навеску в 10,0 мл 0,1М NaOH[2] (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Моксифлоксацин/0,5	1. Взвесить 11 мг моксифлоксацина гидрохлорида (соответствует 10 мг активного вещества) 2. Растворить навеску в 20,0 мл 0,1М NaOH[2] (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Моксифлоксацин/2,0	1. Взвесить 11 мг моксифлоксацина гидрохлорида (соответствует 10 мг активного вещества) 2. Растворить навеску в 5,0 мл 0,1М NaOH[2] (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Линезолид/1,0	1. Взвесить 10 мг линезолида 2. Растворить навеску в 10,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Амикацин/2,0	Взвесить 14 мг амикацина сульфата (соответствует 10 мг активного вещества) Растворить навеску в 5,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**) Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Этионамид/5,0	1. Взвесить 10 мг этионамида 2. Растворить навеску в 20,0 мл 95% -ного этанола (**Раствор 1**)	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды

[1] Остатки разведенного препарата можно в аликвотах по 5,5–6 мл хранить в плотно закрывающихся пробирках при температуре ниже –20 °С для приготовления следующей партии комплектов для ТЛЧ. Хранению подлежат все препараты, кроме этионамида. Этионамид при заморозке выпадает в нерастворимый осадок. Разводить этионамид необходимо непосредственно перед приготовлением среды для ТЛЧ.

[2] Для приготовления 0,1М раствора NaOH взвесьте 0,4 г NaOH и растворите в 100 мл дистиллированной воды. Хранить при +2 ÷ +8 °С.

[1] Excessive drug dilution may by stored in 5.5–6 ml aliquots in tightly covered tubes at temperatures lower than –20 °C for preparation of other series for DST. All drugs except ethionamide are eligible for storage. Ethionamide produces insoluble deposition at freezing. It is important to dilute ethionamide immediately before medium preparation of DST.

[2] For preparation of 0.1M of NaOH, take 0.4 g of NaOH and dilute in 100 ml of distilled water. Store at +2 ÷ +8 °C.

Таблица 4. Процедура разведения ПТП для агаризованной среды Middlebrook 7H11

Table 4. The procedure of drug dilution for Middlebrook 7H11 agar

Препарат/критическая концентрация (мкг/мл)	Процедура разведения препарата	Объем препарата, который надо добавить в среду[1]
Изониазид/0,2	1. Взвесить 10 мг изониазида 2. Растворить навеску в 20 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 24,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Рифампицин/1,0	1. Взвесить 10 мг рифампицина 2. Растворить навеску в 5,0 мл 95%-ного этанола или ДМСО (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 19,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды.
Этамбутол/7,5	1. Взвесить 15 мг этамбутола 2. Растворить навеску в 20,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**)	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды
Левофлоксацин/1,0	1. Взвесить 10 мг левофлоксацина 2. Растворить навеску в 10 мл 0,1М NaOH[2] (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Моксифлоксацин/0,5	1. Взвесить 11 мг моксифлоксацина гидрохлорида (соответствует 10 мг активного вещества) 2. Растворить навеску в 20,0 мл 0,1М NaOH[2] (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Бедаквилин/0,25	1. Взвесить 12 мг бедаквилина фумарата (соответствует 10 мг активной субстанции бедаквилина) 2. Растворить навеску в 20,0 мл ДМСО (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 19,0 мл ДМСО (**Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Линезолид/1,0	1. Взвесить 10 мг линезолида 2. Растворить навеску в 10 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**) 3. Добавить 1,0 мл **Раствора 1** к 9,0 мл стер. дистил. воды **(Раствор 2**)	Добавить 5 мл **Раствора 2** к 500 мл среды
Деламанид/0,016	1. Взвесить 10 мг деламанида 2. Растворить навеску в 2,5 мл стер. дистил. воды (**Раствор 1**) 3. Добавить 0,5 мл **Раствора 1** к 12,0 мл стер. дистил. воды (**Раствор 2**) 4. Добавить 1,0 мл **Раствора 2** к 9 мл стер. дистил. воды (**Раствор 3**) 5. Добавить 1,0 мл **Раствора 3** к 9 мл стер. дистил. воды (**Раствор 4**)	Добавить 5 мл **Раствора 4** к 500 мл среды
Этионамид/10,0	1. Взвесить 10 мг этионамида 2. Растворить навеску в 10,0 мл 95% -ного этанола (**Раствор 1**)	Добавить 5 мл **Раствора 1** к 500 мл среды

[1] Остатки разведенного препарата можно в аликвотах по 5,5–6 мл хранить в плотно закрывающихся пробирках при температуре ниже –20 °С для приготовления следующей партии комплектов для ТЛЧ. Хранению подлежат все препараты, кроме этионамида. Этионамид при заморозке выпадает в нерастворимый осадок. Разводить этионамид необходимо непосредственно перед приготовлением среды для ТЛЧ.

[2] Для приготовления 0,1М раствора NaOH взвесьте 0,4 г NaOH и растворите в 100 мл дистиллированной воды. Хранить при +2 ÷ +8 °С.

[1] Excessive drug dilution may by stored in 5.5–6 ml aliquots in tightly covered tubes at temperatures lower than –20 °C for preparation of other series for DST. All drugs except ethionamide are eligible for storage. Ethionamide produces insoluble deposition at freezing. It is important to dilute ethionamide immediately before medium preparation of DST.

[2] For preparation of 0.1M of NaOH, take 0.4 g of NaOH and dilute in 100 ml of distilled water. Store at +2 ÷ +8 °C.

Приготовленную среду без препаратов и содержащую ПТП можно разливать по 5 мл в промаркированные чашки Петри/24-луночные планшеты или пробирки с завинчивающимися крышками (скошенная среда). Для приготовления «косяков» после розлива среды пробирки немедленно установить в штативы под наклоном с тем, чтобы среда застыла, образовав поверхность скошенной среды.

Подготовка микобактериальной суспензии

Для ТЛЧ используется только чистая, свежая культура МБТ, прошедшая идентификацию. Бактериальную массу следует снимать петлей со всей поверхности среды.

1. Бактериальную массу гомогенизировать стерильной в пробирке с бусами d 2–3 мм и стерильным физиологическим раствором на вортек-

се. Подробно о способах гомогенизации бактериальной массы изложено в [1].

2. Из гомогенизированной бактериальной массы приготовить суспензию микобактериальных клеток в физиологическом растворе по стандарту мутности МакФарланда № 1 (3×10^8 клеток МБТ/мл).

3. Последовательно приготовить четыре 10-кратных разведения суспензии 10^{-1} (3×10^7 клеток МБТ/мл), 10^{-2} (3×10^6 клеток МБТ/мл), 10^{-3} (3×10^5 клеток МБТ/мл), 10^{-4} (3×10^4 клеток МБТ/мл). Для ТЛЧ будут использоваться разведения 10^{-2} (3×10^6) – для **контрольной пробирки 1** и пробирок с ПТП и 10^{-4} (3×10^4) – для **контрольной пробирки 2** и пробирок с ПТП. Процедура разведения суспензии в деталях изложена выше.

Для постановки ТЛЧ методом пропорций будет использовано два разведения: 10^{-2} и 10^{-4}.

Посев разведенной суспензии МБТ на контрольные среды и среды с ПТП

Методика посева растительной суспензии МБТ на пробирки со скошенной агаризованой средой не отличается от таковой в случае использования чашек Петри или 24-луночных планшетов. Далее будет описана процедура проведения ТЛЧ методом пропорций на скошенной агаризованной среде в пробирках.

1. Засеять по 0,1 мл суспензии МБТ (три капли из одноразовой пастеровской пипетки) из разведения 10^{-2} (3×10^6) в **контрольную пробирку 1** и в пробирки с препаратами.

2. Засеять 0,1 мл суспензии МБТ (три капли из одноразовой пастеровской пипетки) из разведения 10^{-4} (3×10^4) в **контрольную пробирку 2** и в пробирки с препаратами.

Распределить суспензию МБТ по всей площади агара, чтобы клетки МБТ как можно равномернее осели на поверхность среды. Пробирки инкубировать при 37 °С, уложив горизонтально. Через несколько часов пробирки можно поднять и инкубировать вертикально. Время до получения предварительного результата – 21–28 дней.

Если агаризованная среда была разлита в чашки Петри или 24-луночные планшеты, необходимо распределить засеянную суспензию МБТ по всей поверхности агара, добиваясь равномерного распределения клеток МБТ, затянуть крышки чашек или планшетов парафильмом. Инкубацию чашек/планшетов проводить в пакетах, пропускающих CO_2, во избежание высыхания среды в термостате или использовать CO_2-инкубатор с поддержанием влажности.

Интерпретация результатов

Первый просмотр сделать через 2 дня для контроля контаминации среды посторонней микрофлорой. Удалить контаминированные пробирки. В случае контаминации всех контрольных пробирок постановка ТЛЧ для данной культуры МБТ считается невалидной и подлежит удалению. После выяснения причин, приведших к контаминации, ТЛЧ выполняют заново. В случае пророста только одной из контрольных пробирок (**контрольная пробирка 1** или **контрольная пробирка 2**), контаминированная пробирка удаляется, интерпретация результатов проводится по единственной контрольной пробирке. В случае контаминации пробирки, содержащей препарат, пробирка удаляется, после выяснения причин контаминации ТЛЧ для этого препарата переделывается.

Внимание! Нельзя «подставлять» вновь засеянную свежую пробирку с препаратом к поставленному ранее комплекту ТЛЧ, даже если контаминацию пробирки с препаратом выявили на следующий день.

Предварительный результат ТЛЧ получают на 21-й день. Если на обеих контрольных пробирках выросло менее 50 колоний, пробирки оставляют в термостате до 28-го дня. На 28-й день получают окончательный результат. В случае слабого роста (менее 50 колоний) или отсутствия роста колоний МБТ на обеих контрольных пробирках (**гипозасев**), ТЛЧ следует переделать со свежей культурой МБТ, более тщательно приготовив разведения микобактериальной суспензии. В случае получения от 50 до 200 колоний в контрольных пробирках ТЛЧ считается валидным и результаты подлежат интерпретации. В случае сплошного роста МБТ в **контрольной пробирке 1** (**гиперзасев**) и от 50 до 200 колоний в **контрольной пробирке 2** результат считывается с **контрольной пробирки 2** (разведение 10^{-4}) и сред с ПТП, на которые был произведен посев суспензии МБТ того же разведения (10^{-4}), что и в **контрольную пробирку 2**. В случае сплошного роста МБТ на обеих контрольных пробирках (**гиперзасев**) тест необходимо полностью переделать со свежей культурой МБТ, обращая внимание на тщательность подготовки разведений суспензии МБТ.

Внимание! В случае гиперзасева на обеих контрольных пробирках и полного отсутствия роста колоний МБТ на пробирках с ПТП разрешается выдать заключение о наличии чувствительности культуры МБТ к этим ПТП.

Внимание! Подсчет процента выросших колоний МБТ на среде с ПТП необходимо производить относительно числа колоний МБТ, выросших на среде без ПТП (контрольных пробирках), засеянных тем же разведением суспензии МБТ.

1. Подсчитать число колоний на среде без препарата в **контрольной пробирке 1** (разведение 10^{-2}).

2. Посчитать число колоний МБТ, засеянных из разведения 10^{-2}, выросших на пробирке с ПТП.

3. Посчитать процент числа колоний, выросших на пробирке с ПТП (то есть процент устойчивых клеток МБТ) от числа колоний на **контрольной пробирке 1** (то есть от общего числа посеянных клеток МБТ) по формуле:

$$\frac{\text{Число колоний, выросших в пробирке, содержащей ПТП}}{\text{Число колоний, выросших в контрольной пробирке 1}} \times 100\%$$

4. Интерпретировать результат:

а) Если процент выросших на среде с ПТП колоний < 1, то культура МБТ будет считаться **чувствительной** к данному препарату и тест можно считать выполненным.

б) Если процент выросших на среде с ПТП колоний ≥ 1, то культура МБТ будет считаться **устойчивой** к данному препарату и тест можно считать выполненным.

В случае, если интерпретировать результаты, полученные при засеве разведения МБТ 10^{-2} на **контрольную пробирку 1** и пробирки с ПТП невозможно (гиперзасев или контаминация), можно получить результат с пробирок, засеянных из разведения суспензии МБТ 10^{-4}, подсчитав процент устойчивых колоний, выросших на среде с ПТП относительно колоний, выросших в **контрольной пробирке 2**, используя тот же алгоритм подсчета процента устойчивых клеток МБТ.

Контроль качества ТЛЧ МБТ

Для обеспечения достоверности получаемых результатов необходимо проводить контроль качества выполняемых лабораторией тестов по исследованию ЛЧ МБТ.

Внутрилабораторный контроль качества сред для тестирования лекарственной чувствительности методом пропорций

Необходимо проверять качество каждой партии сред для ТЛЧ МБТ. С этой целью каждая партия вновь приготовленной питательной среды должна быть проверена на стерильность (инкубация в термостате).

Также для каждой партии среды при ТЛЧ клинических образцов необходимо одновременно провести тест на ЛЧ стандартного штамма *M. tuberculosis* H37Rv ко всем исследуемым ПТП. Если среда с ПТП приготовлена правильно, то контрольная культура не должна расти при тех концентрациях препаратов, при которых не растут чувствительные к данному препарату штаммы. Появление роста контрольного штамма в пробирке с препаратом указывает на то, что при приготовлении среды с препаратом была допущена ошибка, или на то, что неправильно приготовлена бактериальная суспензия.

Для более полной оценки качества сред рекомендуется при постановке тестов на ЛЧ для клинических изолятов наряду с тестированием стандартного чувствительного штамма провести тест на чувствительность со стандартными штаммами, устойчивыми к тем препаратам, к которым должна быть установлена ЛЧ клинических образцов.

При отсутствии в лаборатории стандартных (коллекционных) штаммов лаборатория может использовать выделенные от пациентов штаммы, которые в многократных исследованиях подтверждают свою чувствительность и/или устойчивость.

Регистрация результатов внутрилабораторного контроля качества каждой партии сред должна производиться в журнале приготовления сред.

Внутрилабораторный контроль качества включает также регулярную проверку используемого лабораторного оборудования – свертывателя сред, термостатов, pH-метра, автоматических дозаторов, стандартов мутности и др.

Внешняя оценка качества теста лекарственной чувствительности МБТ

Внешняя оценка качества исследований ЛЧ обеспечивается внешней лабораторией, которая, например, является членом супранациональной лабораторной сети.

В Российской Федерации начиная с 2005 г. в рамках Федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК) клинических лабораторных исследований совместно с супранациональными лабораториями ВОЗ проводится независимая оценка качества исследований ЛЧ МБТ с использованием наборов контрольных образцов (международные панели из 20 тест-штаммов для профессионального тестирования).

В заключение следует отметить, что проведение ТЛЧ для МБТ – сложный многокомпонентный процесс. От того, как соблюдаются все процедуры контроля качества исследований и с какой тщательностью в лаборатории выполняются все стандартные процедуры тестирования, зависит получаемый результат и в конечном итоге эффективность лечения ПТП конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н.* Тесты лекарственной чувствительности микобактерий. Часть 1. Метод абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна–Йенсена // *Вестник ЦНИИТ*. 2021. – № 1. – С. 81–93. DOI: 10.7868/S2587667821020084
2. *Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н.* Методы идентификации микобактерий // *Вестник ЦНИИТ*. 2021. – № 1. – С. 87–98. DOI: 10.7868/S2587667821010106
3. *Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Севастьянова Э.В.* Культуральный метод исследования микобактерий. Плотные питательные среды // *Вестник ЦНИИТ*. 2020. – № 3. – С. 75–86. DOI: 10.7868/S2587667820030103
4. Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
5. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2019. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. *Canetti G., Fox W., Khomenko A., Mahler H.T., Menon N.K., Mitchison D.A., Rist N., Šmelev N.A.* Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ*., 1969, no. 41(1), pp. 21–43.
7. *Canetti G., Froman S., Grosset J., Hauduroy P., Langerova M., Mahler H.T., Meissner G., Mitchison D.A., Sula L.* Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull World Health Organ*., 1963, vol. 29, no. 5, pp. 565–578.
8. *Canetti G., Rist N., Grosset J.* Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc. Pneumol.,* Paris, 1963, vol. 27, pp. 217–272.
9. *Hirano K., Wada M., Abe C., Aoyagi T.* A study on resistance of Mycobacterium tuberculosis to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan: comparison of results in the local facilities and in the reference laboratory, in 1997. *Kekkaku*, 2001, vol. 76, no. 6, pp. 461–471.
10. *Liu Y., Wang S., Na X.* Drug susceptibility testing for M. tuberculosis with proportion method. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*., 2000, vol. 23, no. 2, pp. 89–92.
11. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO, https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis
12. *Snider D.E. Jr., Good R.C., Kilburn J.O., Laskowski L.F. Jr., Lusk R.H., Marr J.J., Reggiardo Z., Middlebrook G.* Rapid drug-susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis*., 1981, vol. 123, no. 4 pt. 1, pp. 402–406. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.4.402
13. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. World Health Organization: Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2018, 132 p.

REFERENCES

1. *Larionova E.E., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Sevastyanova E.V., Chernousova L.N.* Drug susceptibility testing of mycobacteria. Part 1. The absolute concentration method on Lowenstein-Jensen solid medium. *CTRI Bulletin*, 2021, no. 1, pp. 81–93. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667821020084
2. *Larionova E.E., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Sevastyanova E.V., Chernousova L.N.* Methods for the identification of mycobacterium species. *CTRI Bulletin*, 2021, no. 1, pp. 87–98. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667821010106
3. *Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Sevastyanova E.V.* The culture method for mycobacteria studies. Solid growth media. *CTRI Bulletin*, 2020, no. 3, pp. 75–86. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667820030103
4. On improvement of TB control in the Russian Federation. Order no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003. (In Russ.)
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)
6. *Canetti G., Fox W., Khomenko A., Mahler H.T., Menon N.K., Mitchison D.A., Rist N., Šmelev N.A.* Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ*., 1969, no. 41(1), pp. 21–43.
7. *Canetti G., Froman S., Grosset J., Hauduroy P., Langerova M., Mahler H.T., Meissner G., Mitchison D.A., Sula L.* Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull World Health Organ*., 1963, vol. 29, no. 5, pp. 565–578.
8. *Canetti G., Rist N., Grosset J.* Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc. Pneumol.,* Paris, 1963, vol. 27, pp. 217–272.
9. *Hirano K., Wada M., Abe C., Aoyagi T.* A study on resistance of Mycobacterium tuberculosis to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan: comparison of results in the local facilities and in the reference laboratory, in 1997. *Kekkaku*, 2001, vol. 76, no. 6, pp. 461–471.

10. *Liu Y., Wang S., Na X.* Drug susceptibility testing for M. tuberculosis with proportion method. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*., 2000, vol. 23, no. 2, pp. 89–92.
11. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO, https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis
12. *Snider D.E. Jr., Good R.C., Kilburn J.O., Laskowski L.F. Jr., Lusk R.H., Marr J.J., Reggiardo Z., Middlebrook G.* Rapid drug-susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis*., 1981, vol. 123, no. 4 pt. 1, pp. 402–406. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.4.402
13. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. World Health Organization: Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2018, 132 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Смирнова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. отделом микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: s_tatka@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна – к.б.н., старший научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Андреевская Софья Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: andsofia@mail.ru

Севастьянова Элина Викторовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Tatiana G. Smirnova, Candidate of Medical Sciences, Head, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: s_tatka@mail.ru

Elena E. Larionova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Sofya N. Andreevskaya, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: andsofia@mail.ru

Elina V. Sevastyanova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

Larisa N. Chernousova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Principal Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: lchernousova@mail.ru

Некролог

ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА БОРИСОВИЧА НЕФЕДОВА

13 июля 2021 года на 95-м году ушел из жизни крупный ученый в области изучения физиологии дыхания, доктор медицинских наук, профессор, основатель лаборатории функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Владимир Борисович Нефедов.

В.Б. Нефедов родился в 1926 г. в г. Краснодар. В 1950 г. он окончил Ставропольский государственный медицинский институт. После окончания института Владимир Борисович трудился врачом районной больницы в селе Красногвардейское Ставропольского края (1950–1951), затем стал клиническим ординатором и аспирантом кафедры туберкулеза 2-го Московского государственного медицинского института (1952–1957). После окончания аспирантуры Владимир Борисович до 1959 г. работал врачом-фтизиатром в 5-й клинической больнице г. Москвы. С 1959 г. практическая и научная деятельность Владимира Борисовича Нефедова связана с Центральным научно-исследовательским институтом туберкулеза, в котором он проработал 57 лет, до 2016 г.: сначала младшим (1959–1963) и старшим (1963–1967) научным сотрудником, затем, с 1967 по 1991 г. – руководителем лаборатории функциональной диагностики, а с 1992 г. – ведущим научным сотрудником клинико-диагностического отдела.

Всю свою научно-исследовательскую и врачебно-практическую деятельность Владимир Борисович посвятил клинической физиологии дыхания и изучению функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем во фтизиатрии и пульмонологии. В 1959 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое и электрокардиографическое исследование больных туберкулезом легких», а в 1979 г. – докторскую диссертацию на тему «Функция легких у больных туберкулезом легких». В 1981 г. ему было присвоено звание профессора.

В.Б. Нефедов – основатель лаборатории функциональной диагностики Центрального НИИ туберкулеза, создавший школу по изучению функциональных нарушений в неразрывной связи с клиническими проявлениями легочной патологии.

В.Б. Нефедов – автор 229 научных работ, в том числе соавтор 6 монографий: «Руководство по клинической физиологии дыхания» (1980),

«Туберкулез органов дыхания» (1988), «Экзогенный аллергический альвеолит» (1987), «Туберкулез органов дыхания» (1996), «Клеточная биология легких в норме и патологии» (2001), «Туберкулез органов дыхания» (2017) и 5 методических рекомендаций, посвященных вопросам фтизиатрии, пульмонологии, клинической физиологии и функциональной диагностики. Под его руководством и при его консультативной помощи выполнено 26 кандидатских и 1 докторская диссертация.

В качестве куратора функционально-диагностических служб МЗ СССР Владимир Борисович Нефедов внес значительный вклад в организацию и развитие лабораторий функциональной диагностики противотуберкулезных учреждений страны, в совершенствование методик проведения современных функциональных исследований системы дыхания, унификацию их клинической интерпретации и внедрение в практику здравоохранения.

В.Б. Нефедов – автор оригинальной клинико-физиологической классификации дыхательной недостаточности.

Исследования В.Б. Нефедова и его учеников охватывают широкий диапазон клинико-функциональных проявлений легочной патологии и методических подходов для ее комплексного

функционального изучения. Определены особенности функциональных нарушений при различных формах туберкулеза в периоды активности и ремиссии процесса для оценки эффективности химиотерапии и функциональных последствий хирургических вмешательств на легких. Кроме того, под руководством Владимира Борисовича проводилась большая работа по изучению особенностей нарушений функции легких при экзогенном аллергическом альвеолите, саркоидозе, хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме. Им внесен большой вклад во внедрение скрининг-исследований легких для раннего выявления легочной патологии при массовых профилактических медицинских осмотрах работников промышленных и сельскохозяйственных предприятий (текстильных, деревообрабатывающих, птицеводческих, хлопко- и табаководческих).

В.Б. Нефедов уделял большое внимание вычислительной технике в практике функциональных исследований: под его руководством разработана и внедрена в практику система автоматизированного анализа функции легких при клинических и эпидемиологических обследованиях, разработана и предложена к применению программа компьютерной диагностики дыхательной недостаточности, разработан способ определения доли бронхоспазма в бронхиальной обструкции (патент на изобретение № 2194440 от 20.12.2002 г.).

Под руководством и при непосредственном участии В.Б. Нефедова проводились разработка новой отечественной функционально-диагностической аппаратуры и медицинские испытания опытных образцов диагностической аппаратуры для исследования вентиляционной и газообменной функции легких.

На протяжении многих лет В.Б. Нефедов вел большую научно-общественную работу: был членом ученого совета ЦНИИТ, членом диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, членом проблемной комиссии «Фтизиатрия» АМН СССР, членом бюро научного совета по проблемам фтизиатрии и пульмонологии АМН СССР, председателем проблемной комиссии «Патофизиология дыхания, ее диагностика и лечение» АМН СССР, членом редколлегии «Медицинского реферативного журнала», председателем комиссии по аппаратам и приборам, применяемым в пульмонологии и для исследования газообмена, газоанализа и газов крови комитета по новой медицинской технике Минздрава России, членом научно-технического совета и председателем комиссии по испытанию новой медицинской техники ЦНИИТ РАМН.

Владимир Борисович Нефедов награжден знаком «Отличник здравоохранения», медалями «За доблестный труд», «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы». Ему присвоено почетное звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации».

Помимо высочайшего профессионализма Владимира Борисовича отличали истинная интеллигентность, внимательность и доброжелательность в общении с коллегами и в то же время бескомпромиссность при решении принципиальных научных вопросов.

Многочисленные ученики Владимира Борисовича продолжают использовать переданные им опыт и знания, работая в лечебных учреждениях России и ближнего зарубежья.

Сотрудники ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» выражают искренние соболезнования его родным и близким.

Светлая память, безмерное уважение и чувство благодарности Учителю, Другу и Человеку навсегда останутся в сердцах тех, кому на жизненном пути посчастливилось работать и общаться с Владимиром Борисовичем Нефедовым.