



Центральный  
научно-исследовательский институт  
туберкулеза

*Вестник*  
**ЦНИИТ**

Журнал основан в 2017 году  
Выходит 4 раза в год

---

Том 8, № 1 (26), 2024

---

Central TB Research Institute

**CTRI**  
*Bulletin*

Established in 2017  
Four issues per year

МОСКВА MOSCOW  
2024

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 38999

## **Вестник ЦНИИТ Том 8, № 1 (26), 2024**

Редакторы:

*И.Э. Степанян, Н.Г. Хмелькова, Е.В. Шишло, Н.Л. Лисицына*  
Компьютерная верстка *Н.В. Мелковой*  
Корректор *Л.П. Татнинова*

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

*Все права защищены.*

*Перепечатка материалов возможна только с разрешения редакции.*

*Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.*

*Ответственность за точность и содержание рекламных  
материалов несут рекламодатели.*

---

Сдано в набор 10.02.2024	Подписано в печать 20.03.2024	Дата выхода в свет 29.03.2024	Формат 60 × 88 <sup>1</sup> / <sub>8</sub>
Цифровая печать	Усл. печ. л. 11,76	Уч.-изд. л. 11,76	Бум. л. 5,88
	Тираж 70 экз.	Заказ №	Цена свободная

---

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

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

Адрес редакции: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2  
тел. +7 (499) 169-99-51, +7 (499) 780-46-75  
ctri-bul@mail.ru

---

Отпечатано в ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга»  
Тел.: +7 (495) 252-75-10  
<http://www.raduga-print.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Актуальная тема

*Гергерт В.Я.*  
К вопросу о трактовке результатов  
иммунодиагностики туберкулеза

5

### Live topic

*Gergert V.Ya.*  
On the question of interpretation  
of TB immunodiagnostics results

### Оригинальные статьи

*Захаров А.В., Базажи С.Г., Демикхова О.В.,  
Романов В.В., Эргешов А.Э.*  
Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией  
на поздних стадиях и психическими заболеваниями

10

### Original Articles

*Zakharov A.V., Bazazhi S.G., Demikhova O.V.,  
Romanov V.V., Ergeshov A.E.*  
Pulmonary tuberculosis in patients with late-stage  
HIV infection and mental illness

*Стогова Н.А., Панина О.А.*  
Латентная туберкулезная инфекция у лиц  
с наличием остаточных посттуберкулезных  
изменений в органах дыхания по данным кожной  
пробы с препаратом Диаскинтест®

24

*Stogova N.A., Panina O.A.*  
Latent tuberculosis infection in individuals  
with residual post-tuberculosis  
changes in the lungs according  
to the Diaskintest® results

*Авдиенко В.Г., Бабаян С.С., Егорова А.Д.*  
Моноклональные антитела  
против *Mycobacterium avium* в исследовании  
микобактериоза легких

30

*Avdienko V.G., Babayan S.S., Egorova A.D.*  
Monoclonal antibodies  
to *Mycobacterium avium* in the research  
into pulmonary mycobacteriosis

*Полякова А.С., Алиев В.К., Комиссарова О.Г.,  
Захаров А.В., Романов В.В.*  
Эффективность лечения больных туберкулезом  
легких с пре-ШЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis*  
с использованием различных способов  
введения противотуберкулезных препаратов

41

*Polyakova A.S., Aliev V.K., Komissarova O.G.,  
Zakharov A.V., Romanov V.V.*  
Effectiveness of treatment of patients  
with pre-XDR or XDR pulmonary tuberculosis  
using various methods of drug  
administration

*Зайцева А.С., Смирнова Т.Г., Степанян И.Э.,  
Шмелев Е.И., Эргешов А.Э.*  
Особенности течения микобактериоза легких  
в зависимости от выявления возбудителя  
в мокроте

50

*Zaytseva A.S., Smirnova T.G., Stepanyan I.E.,  
Shmelev E.I., Ergeshov A.E.*  
Features of mycobacterial pulmonary disease  
depending on the presence of mycobacteria  
in sputum

### Клинические наблюдения

*Шорохова В.А., Комиссарова О.Г.,  
Тихонов А.М., Абдуллаев Р.Ю.*  
Сложность ведения пациента  
с ШЛУ туберкулезом при лечении коротким  
режимом, включающим линезолид (BPaL)

60

### Clinical Cases

*Shorokhova V.A., Komissarova O.G.,  
Tikhonov A.M., Abdullaev R.Yu.*  
Challenges in the treatment of a patient with XDR-TB  
using a shortened linezolid-containing chemotherapy  
regimen (BPaL)

Крушинская Е.А., Панова Л.В., Березницкая В.В.,  
Овсянкина Е.С., Пискунова О.А.

Пролонгированное применение бедаквилина  
в режиме химиотерапии у подростка  
с диссеминированным туберкулезом легких  
и широкой лекарственной устойчивостью  
возбудителя

72

*Krushinskaya E.A., Panova L.V., Bereznitskaya V.V.,  
Ovsyankina E.S., Piskunova O.A.*

Prolonged use of bedaquiline  
in the treatment of an adolescent  
with disseminated extensively  
drug resistant  
pulmonary TB

### Из истории фтизиатрии

Андреева А.В., Кобелев И.М.,  
Санников А.Л., Самбуров Г.О.

100 лет противотуберкулезной службе  
Архангельской области

80

### From the history of phthisiology

*Andreeva A.V., Kobelev I.M.,  
Sannikov A.L., Samburov G.O.*

100 years of TB service  
in Arkhangelsk region

### Юбилеи

К 75-летию со дня рождения  
Владимира Юрьевича Мишина

91

К 70-летию со дня рождения  
Владимира Викторовича Романова

93

Правила для авторов

94

### Jubilees

On the 75th anniversary  
of Vladimir Yuryevich Mishin

On the 70th anniversary  
of Vladimir Viktorovich Romanov

Author Guidelines

## Актуальная тема

# К ВОПРОСУ О ТРАКТОВКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

© 2024 г. Гергерт В.Я.

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

Поступила 22.11.2023

**Для цитирования:** Гергерт В.Я. К вопросу о трактовке результатов иммунодиагностики туберкулеза. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):5-9. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-5-9>

Появление данной публикации продиктовано участвовавшими случаями затруднений, которые возникают у фтизиатров при диагностике туберкулеза (ТБ) или латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) с помощью иммунологических методов. Автор, имеющий более чем 50-летний опыт работы в области инфекционной иммунологии, попытался разъяснить причины отрицательных результатов тех или иных иммунологических реакций (кожных, серологических или клеточного иммунитета), основываясь на собственном опыте и сведениях из литературных источников. Рассматриваются ошибки в интерпретации отдельных тестов, которые могут быть объяснены вполне объективными причинами, связанными с генетическими особенностями макроорганизма. Для повышения точности результатов иммунодиагностики рекомендуется комплексный подход как в выборе тех или иных иммунологических тестов, так и в применении различных антигенных стимулов.

*Ключевые слова:* туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, иммунодиагностика, кожные, серологические, тесты клеточного иммунитета.

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-5-9

---

## Live topic

# ON THE QUESTION OF INTERPRETATION OF TB IMMUNODIAGNOSTICS RESULTS

Gergert V.Ya.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 22.11.2023

**For citation:** Gergert V.Ya. On the question of interpretation of TB immunodiagnosics results. CTRI Bulletin. 2024;8(1):5-9. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-5-9>

This article was prepared in response to increasing difficulties encountered by phthisiologists in the diagnostics of TB or latent TB infection (LTI) using immunological methods. The author with over 50-year experience in the immunology of infection tried to explain the causes of negative results of different immunological reactions (skin, serological, or cellular immunity reactions) based on his own experience and literature data. Errors in the interpretation of specific tests due objective reasons associated with genetic traits of a microorganism were described. A complex approach to both choice of immunological tests and use of different antigenic stimuli was recommended to increase the accuracy of immunodiagnosics results.

*Keywords:* TB, latent TB infection, immunodiagnosics, skin, serological, and cellular immunity tests.

**В**полне закономерно недоумение, возникающее в тех случаях, когда у больных с микробиологически подтвержденным диагнозом ТБ отсутствуют кожные проявления реакции гиперчувствительности замедленного типа, например, при постановке широко распростра-

ненной в настоящее время пробы с препаратом Диаскинтест®. Казалось бы, больной заведомо известно получил определенную дозу микобактерий туберкулеза (МБТ) и, естественно, должен отвечать указанной реакцией в ответ на введение специфичных для возбудителя антигенов

(ESAT-6, CFP-10), которые безусловно присутствуют в структуре вирулентных микобактерий и тем более уникальны для последних. Что это, казуистика? Может быть, подобные нарушения связаны с техническими погрешностями, что, конечно, нельзя полностью сбрасывать со счетов, или чем-то иным, связанным с особенностями макроорганизма?

Анализ результатов постановки кожных тестов у больных ТБ или инфицированных МБТ людей по мере накопления данных показал, что случаи отсутствия кожной реакции не такая уж редкость. Например, при исследованиях, проведенных в Южной Африке, где уровень инфицирования достаточно высок, среди людей из близкого контакта с больными ТБ кожный туберкулиновый тест был положительным только у 70% [9]. Данный факт в первую очередь может быть объяснен сведениями, представленными в работе Schurr E. [11], в которой описаны 2 локуса в HLA-системе, участвующие в генетическом контроле пробы – TST1 и TST2. Первый локус контролирует проявление самой кожной реакции, то есть наличие определенного аллельного варианта этого локуса может блокировать ее до полного отсутствия, второй локус регулирует выраженность реакции (размер папулы). Не исключено, что наличие и выраженность реакции на пробу с препаратом Диаскинтест® подчинены тем же генетическим закономерностям, аналогичным кожной туберкулиновой пробе, тем более что в туберкулине также присутствуют антигены ESAT-6 и CFP-10, которые используются в препарате Диаскинтест®. Безусловно, в подобных случаях кожные иммунодиагностические тесты окажутся отрицательными, несмотря на то, что инфицирование имело место, но его выявление оказалось невозможным. **Следовательно, генотип хозяина вносит существенный вклад в наличие и уровень реактивности именно кожных иммунологических тестов и может обеспечить отрицательные результаты у ряда инфицированных ТБ лиц или больных ТБ.** Примечательно также, что наследственный компонент подобных генетических особенностей среди наследуемых находится в пределах 50–90% [11].

Следует упомянуть еще об одной причине отрицательных результатов того или иного иммунологического теста на определенные узкоспецифические антигены, связанные с генетическим контролем. Известно, что разные лица неодинаково реагируют на тот или иной антиген МБТ, причем этот ответ различается не только по выраженности, но у некоторых индивидуумов может наблюдаться полная неотвечае-

мость на отдельные антигены. Поскольку в кожной пробе с препаратом Диаскинтест® и тестах *in vitro* по определению продукции интерферона-гамма (IGRA-тесты, то есть QuantiFERON®TB Gold In-Tube и T-SPOT® TB) используются только 2 узкоспецифических антигена (ESAT-6 и CFP-10), вероятность получения отрицательных результатов в некоторых случаях может иметь место как у инфицированных людей, так и у больных ТБ. Безусловно, наибольшее число положительных ответов при постановке иммунологических тестов наблюдается обычно в случаях использования комплексных антигенов. Однако в такой ситуации особенно важно, чтобы в этот комплекс были включены компоненты, специфичные для МБТ, и отсутствовали те, которые способны перекрестно реагировать с другими возбудителями легочных заболеваний либо с BCG, поскольку в последних случаях будет наблюдаться значительное число ложноположительных результатов.

Необходимо помнить еще об одном аспекте, который может обеспечить у некоторых индивидуумов отрицательную реакцию при попадании МБТ в легкие. Эта особенность касается, видимо, небольшого числа лиц, невосприимчивых к туберкулезной инфекции. Дело в том, что поверхность дыхательного тракта практически непосредственно контактирует с внешней средой, осуществляя газообмен и подвергаясь постоянному воздействию широкого спектра различных антигенов растительного и животного происхождения. При этом основная функция местной защитной и иммунной систем легких на этом этапе состоит в «**дискриминации**» антигенных стимулов на многочисленные «безвредные» и редкие патоген-ассоциированные микроорганизмы и в частичном блокировании представления их циркулирующим в сосудистом русле Т-клеткам для последующего развития иммунного ответа. По-видимому, этот механизм обеспечивает «сохранность» эпителиальной выстилки альвеол от «бесконтрольного» повреждения ее развивающимися воспалительными реакциями в ответ на многочисленные стимулы, таким образом создавая толерантность к ним. С целью защиты от потенциальных иммунопатологических последствий гомеостатические механизмы осуществляют своеобразный иммунологический «дефолт» в виде Т-клеточно-опосредованной иммунологической толерантности [12]. Можно предположить, что среди невосприимчивых к ТБ лиц (а таких наблюдается почти 90%, получивших ту или иную дозу МБТ во время инфицирования, но не заболевших ТБ), благодаря генетической гетерогенности, существуют определенные индивидуумы,

способные к «дискриминации» микобактериального стимула и блокировке развития иммунного ответа. В итоге подобная ситуация также может приводить к отрицательным результатам при постановке специфических иммунологических тестов, несмотря на произошедшее инфицирование. Это свойство, присущее определенной группе людей, подтверждается наличием в природе видовой резистентности к ТБ у крыс, которые, получив дозу МБТ даже при экспериментальном внутривенном введении, не развивают реакции гиперчувствительности замедленного типа и адаптивного иммунитета, а следовательно, и специфические иммунологические пробы как кожные, так и *in vitro* остаются отрицательными.

Что же происходит с подобными реакциями у больных ТБ людей? Конечно же, закономерности, связанные с генотипом, блокирующим развитие кожных тестов и ответ на узкоспецифические антигены, сохраняются и в этих случаях, однако степень и особенности развития патологического процесса также способны вносить свои коррективы в наличие и выраженность иммунологических тестов. Так, в исследованиях реакции на препарат Диаскинтест® у взрослых, проведенных Литвиновым В.И. и соавт. [7], показано, что у больных активным ТБ положительные результаты отмечаются в 88% случаев. В то же время снижение процента положительной пробы до 60% наблюдается у больных, леченных противотуберкулезными препаратами, и больных с очаговым ТБ (по мнению авторов, это связано с малым распространением инфекции в легких). Вместе с тем отмечаются еще более низкие показатели при распространенных процессах, что объясняется авторами «супрессией» иммунного ответа у подобных больных [7]. Действительно, наличие подавления защитных реакций, в первую очередь клеточного иммунитета, особенно в случаях тяжелого течения заболевания, показано в ранее проведенных многочисленных исследованиях [1, 2, 4, 6].

Необходимо пояснить, что развитие иммунного ответа проходит достаточно много этапов: от процессинга антигенов в фагоцитирующих и дендритных клетках, предъявления их иммунокомпетентным клеточным элементам, для чего необходима экспрессия различного вида молекул, в том числе HLA-системы, пролиферативных процессов, связанных с Th-1 и Th-2, синтеза многочисленных цитокинов и хемокинов (в том числе и интерферона-гамма, степень продукции которого определяется в широко распространенных IGRA-тестах), усиливающих взаимодействие разных клеточных элементов в плане как пролиферации и накопления, так и увеличения киллинга

чужеродного возбудителя, до синтеза специфических антител различных классов. Безусловно, представленная схема не исчерпывает всех многогранных изменений, происходящих в процессе формирования адаптивного иммунитета, однако важно понять, что упомянутая выше «супрессия» иммунного ответа может затрагивать самые различные механизмы этого процесса и выражаться в конечном итоге в виде неэффективности разрушения и элиминации инфекта.

В связи со сказанным при выборе того или иного иммунологического теста для диагностики ТБ необходимо руководствоваться конкретными сведениями о месте повреждения подобных механизмов формирования иммунитета. Например, если используются реакции, связанные с определением пролиферации лимфоцитов или маркеров их активации, либо синтеза специфических антител, либо кожных проб, необходимо присутствие уверенности, что этот процесс не нарушен, иначе желаемого эффекта в плане диагностики ТБ можно не получить. Конечно, в каждом конкретном случае определить место нарушения практически не представляется возможным, а посему использование одного из предлагаемых в практике тестов чревато получением неадекватных результатов. Следовательно, чтобы избежать получения таких нежелательных результатов при использовании тех или иных иммунологических тестов и увеличить вероятность подтверждения наличия инфицированности или заболевания ТБ, с нашей точки зрения, необходимо применять комплекс подобных иммунологических методов и учитывать любой положительный результат, выявленный с их помощью. Такой подход, по нашему мнению, способен повысить процент выявления подобных состояний, тем более что положительный опыт этого варианта учета получаемых сведений уже имеется при диагностике ТБ у лиц с хронической почечной недостаточностью, особенно в случаях с трансплантацией органов, когда возникает необходимость проведения иммуносупрессивной терапии [3].

В связи со сказанным стоит ли отказываться от одновременной постановки кожных туберкулиновых проб? Пожалуй, это не совсем правильно, поскольку накопленный богатый опыт трактовки этого теста клиницистами, особенно в детском возрасте, и динамическое наблюдение позволят избежать ошибок, связанных с генетической неотвечаемостью на узкоспецифические антигены, которые присутствуют в препарате Диаскинтест®. Обогащение комплекса кожных иммунологических методов другими тестами, например, определяющими

**синтез интерферона-гамма**, позволит получить положительный результат в случаях, когда этот процесс не нарушен у конкретного больного при наличии подавления других этапов иммуногенеза, в частности, пролиферативных реакций (та же издавна применяемая **морфологическая реакция бласттрансформации** или регистрация активности Т-клеток с помощью **различных активационных маркеров**). Надо подчеркнуть, что широко применяемые в настоящее время «интерфероновые» тесты, такие как T-SPOT® TB и QuantiFERON® TB Gold In-Tube, как показывает практика их применения, далеки от 100%-ного совпадения результатов [8, 10, 13]. Дело, по всей видимости, заключается в том, что T-SPOT® TB регистрирует клетки, не только продуцирующие интерферон-гамма, но и способные его синтезировать, но не выделяющие этот цитокин в циркуляцию, где последний может быть определен с помощью QuantiFERON® TB Gold In-Tube.

Следует напомнить также, что в случаях нарушения реакций клеточного иммунитета, наблюдаемых при той или иной степени тяжести туберкулезного процесса, могут быть сохранены процессы антителообразования, которые в такие моменты способны находиться даже в конкурентных взаимоотношениях, то есть усиленная выработка различных классов специфических иммуноглобулинов приводит к подавлению реакций клеточного иммунитета [5]. Учитывая данную особенность формирования иммунитета, весьма полезно использовать в диагностическом комплексе, например, **иммуноферментный анализ продуцируемых специфических антител**.

Таким образом, применение иммунологических тестов в плане диагностики ЛТИ (то есть состояния инфицирования ТБ) или одноименного патологического состояния имеет свои ограничения, связанные с вполне объективными причинами. Эти причины заключаются в генетическом контроле проявления ряда тестов, а также отвечаемости на отдельные антигенные детерминанты либо подавлении некоторых иммунологических функций вследствие развития патологического процесса. Вполне закономерно, что 100%-ные положительные результаты при использовании отдельных тестов с указанными выше целями получить невозможно. В связи с этим представляемые в отдельных работах высокие проценты специфической диагностики с помощью одного из тестов (по крайней мере выше 85–90%) должны вызывать сомнения в силу представленной объективности. В условиях предполагаемых нарушений адаптивного иммунитета в силу тех или иных причин целесообразно использование комплекса специфич-

ческих методов, тестирующих различные этапы его развития, чтобы минимизировать количество ошибок. Безусловно, формирование подобного комплекса иммунологических тестов (выбор необходимых специфических реакций) в каждом конкретном случае желательнее осуществлять при консультации с клиническим иммунологом.

В заключение необходимо отметить тем не менее, что диагноз заболевания или инфицирования недопустимо ставить только по результатам иммунологического обследования, которое должно служить лишь основанием для подозрения на указанные состояния и стимулировать проведение расширенной клинической, а также лабораторной диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М., Гергерт В.Я., Литвинов В.И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. М.: Медицина, 1974, 247 с.
2. Гергерт В.Я., Авербах М.М., Эргешов А.Э. Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):90-97. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000262
3. Гордеева О.М., Карпина Н.Л. Диагностика туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек. *Врач*. 2020;31(2):23-29.
4. Еремеев В.В., Гергерт В.Я., Шепелькова Г.С. Иммунный ответ на туберкулезную инфекцию. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей, под ред. Эргешова А.Э. М.: Галлея-Принт, 2017, 523 с. ISBN 978-5-9907563-7-3
5. Иммунология и иммунопатология туберкулеза, под ред. Авербаха М.М., М.: Медгиз, 1976, 350 с.
6. Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Старшинова А.А. и др. Нарушения в субпопуляционном составе Т-хелперов 17 и фолликулярных Т-хелперов у больных туберкулезом легких. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(2):304-314.
7. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Диаскинтест в диагностике туберкулезной инфекции. Научные труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М. Авербаха. М.: МНПЦ БТ, 2010, с. 26-39.
8. Dogra S., Narang P., Mendiratta D.K. et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect*, 2007;54(3):267-276.
9. Hesseling A.C., Mandalakas A.M., Kirchner H.L. et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*, 2009;64:840-846.
10. Hill P.C., Brookes R.H., Adetifa I.M. et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis. *Pediatrics*, 2006;117(5):1542-1548.
11. Schurr E. Human genetics of resistance to infection with Mycobacterium tuberculosis. *CTRI Bulletin*, 2017;(1):72-74.

12. *Stumbles P.A., Thomas J.A., Pimm C.L. et al.* Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. *J Exp Med*, 1998;188(11):2019-2031.
13. *Tsiouris S.J., Coetzee D., Toro P.L. et al.* Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2006;44(8):2844-2850.

## REFERENCES

1. *Averbakh M.M., Gergert V.Ya., Litvinov V.I.* Increased delayed-type sensitivity and infectious process. Moscow, Meditsina, 1974, 247 p. (In Russ.)
2. *Gergert V.Ya., Averbakh M.M., Ergeshov A.E.* Immunological aspects of TB pathogenesis. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2019;91(11):90-97. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000262
3. *Gordeeva O.M., Karpina N.L.* TB diagnostics in patients with end-stage kidney disease. *Vrach*, 2020;31(2):23-29. (In Russ.)
4. *Yeremeev V.V., Gergert V.Ya., Shepelkova G.S.* Immune response to TB infection. Pulmonary TB. A manual for physicians. Ed. by A.E. Ergeshov. Moscow, Galleya-Print, 2017, 523 p. (In Russ.) ISBN 978-5-9907563-7-3
5. Immunology and immunopathology of tuberculosis. Ed. by M.M. Averbakh. Moscow, Medgiz, 1976, 350 p. (In Russ.)
6. *Kudryavtsev I.V., Serebryakova M.K., Starshinova A.A. et al.* Altered peripheral blood Th17 and follicular T-helper subsets in patients with pulmonary tuberculosis. *Infektsiya i Immunitet*, 2019;9(2):304-314. (In Russ.)
7. *Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovsky P.P. et al.* Diaskintest in the diagnostics of TB infection. In: Scientific papers devoted to the celebration of the 85th birthday of Professor M.M. Averbakh. Moscow, 2010, pp. 26-39. (In Russ.)
8. *Dogra S., Narang P., Mendiratta D.K. et al.* Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect*, 2007;54(3):267-276.
9. *Hesseling A.C., Mandalakas A.M., Kirchner H.L. et al.* Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*, 2009;64:840-846.
10. *Hill P.C., Brookes R.H., Adetifa I.M. et al.* Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis. *Pediatrics*, 2006;117(5):1542-1548.
11. *Schurr E.* Human genetics of resistance to infection with Mycobacterium tuberculosis. *CTRI Bulletin*, 2017;(1):72-74.
12. *Stumbles P.A., Thomas J.A., Pimm C.L. et al.* Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. *J Exp Med*, 1998;188(11):2019-2031.
13. *Tsiouris S.J., Coetzee D., Toro P.L. et al.* Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2006;44(8):2844-2850.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

*Гергерт Владислав Яковлевич* – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел иммунологии  
Тел.: +7 (499) 785-90-72  
E-mail: hergertv@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

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

*Vladislav Ya. Gergert*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher,  
Immunology Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-72  
E-mail: hergertv@mail.ru

## Оригинальные статьи

# ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ И ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2024 г. Захаров А.В.<sup>1</sup>, Базажи С.Г.<sup>1, 2</sup>, Демихова О.В.<sup>1</sup>, Романов В.В.<sup>1</sup>,  
Эргешов А.Э.<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 26.08.2023

**Для цитирования:** Захаров А.В., Базажи С.Г., Демихова О.В., Романов В.В., Эргешов А.Э. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях и психическими заболеваниями. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):10-23. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-10-23>

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 238 больных с целью изучения особенностей клинического течения туберкулеза (ТБ) легких у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях и психическими заболеваниями (ПЗ) в различных коморбидных вариантах. Приведены данные о возрастно-половых и социальных характеристиках, клинико-рентгенологических особенностях течения заболевания. Установлено, что у больных ТБ легких и ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях в сочетании с ПЗ преобладал диссеминированный (39,4%) и генерализованный (24,5%) ТБ. Бактериовыделение наблюдалось у 60,6% больных, у 70,2% из них определялась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерии туберкулеза (МБТ), полости распада в легких имелись у 44,7% пациентов. Приведены отличительные клинико-рентгенологические особенности течения ТБ у больных при различных коморбидных вариантах указанных нозологий, что имеет существенное значение для дальнейшей разработки пациентоориентированных программ ведения и повышения эффективности лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, генерализованный туберкулез, психические заболевания.

Статья подготовлена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100206-7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-10-23

## Original Articles

# PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH LATE-STAGE HIV INFECTION AND MENTAL ILLNESS

Zakharov A.V.<sup>1</sup>, Bazazhi S.G.<sup>1, 2</sup>, Demikhova O.V.<sup>1</sup>, Romanov V.V.<sup>1</sup>, Ergeshov A.E.<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Central TB Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.E. Rabukhin TB Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Submitted as of 26.08.2023

**For citation:** Zakharov A.V., Bazazhi S.G., Demikhova O.V., Romanov V.V., Ergeshov A.E. Pulmonary tuberculosis in patients with late-stage HIV infection and mental illness. CTRI Bulletin. 2024;8(1):10-24. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-10-24>

According to the data of a retrospective assessment of the medical histories of 238 patients, the features of the clinical course of pulmonary tuberculosis in patients with late-stage HIV infection and mental pathology in various morbid variants are considered in a comparative aspect. The data on age-sex and social characteristics, clinical, radiological and bacteriological

features of the course of the disease in the observed patients are presented. It was found that disseminated (39.4%) and generalized (24.5%) forms of the disease prevailed in patients with pulmonary tuberculosis and late-stage HIV infection in combination with mental illnesses. Bacterioexcretion was observed in 60.6% of patients, including 70.2% of patients with multidrug-resistant tuberculosis and 44.7% of patients with cavities. Distinctive clinical and radiological signs of the course of tuberculosis in patients with various comorbid variants of these nosologies are presented, which is essential for the development of patient-oriented management programs and improvement of treatment effectiveness in these severe categories of patients.

*Keywords: pulmonary tuberculosis, HIV infection, generalized tuberculosis, mental illness.*

The article was prepared under research topic no. 122041100206-7 "Innovative approaches to medical aid, diagnosis and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities".

## ВВЕДЕНИЕ

ТБ, ВИЧ-инфекция и ПЗ, входящие в Перечень социально значимых заболеваний, отличаются большой опасностью для окружающих, высоким уровнем первичной инвалидности и смертности, снижением продолжительности жизни заболевших [5, 17, 19, 22]. В Российской Федерации за последние 10 лет показатели заболеваемости и смертности от ТБ снизились на 54,3 и 68,5% и составили в 2022 г. соответственно 31,1 и 3,8 на 100 000 населения [21]. На этом фоне продолжает увеличиваться доля бактериовыделителей с МЛУ возбудителя. В 2022 г. МЛУ ТБ среди впервые выявленных больных составила 31,5%, а среди состоящих на учете – 56,9%, при этом у 22,3% больных с МЛУ ТБ возбудитель имел широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) [21]. Распространенность ТБ/ВИЧ в Российской Федерации в 2022 г. составила 15,3 на 100 000 населения, а доля ТБ/ВИЧ среди впервые выявленных больных ТБ – 25,1% [21]. Несмотря на снижение численности пациентов, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях психиатрического профиля, с 1255,3 на 100 000 населения в 2005 г. до 975,2 на 100 000 населения в 2020 г., показатель остается на достаточно высоком уровне [9].

Возникновение и распространение большинства социально значимых заболеваний в значительной степени зависят от социально-экономических условий жизни населения. Рассматриваемые заболевания имеют схожие факторы риска, что определяет их взаимное влияние друг на друга. В частности, ВИЧ-инфекция является фактором риска развития ТБ, при этом ТБ является основной причиной смерти при ВИЧ-инфекции. Давно установлены причинно-следственные взаимоотношения ПЗ и ТБ. Лица, живущие с ВИЧ, и больные ПЗ составляют группу риска по ТБ [1, 4, 6, 14, 15, 16, 25, 30].

В научных публикациях достаточно подробно изложены вопросы сочетанной патологии ТБ/ВИЧ и ТБ/ПЗ [2, 3, 7, 10, 12, 20, 23, 24, 32].

По данным Глобального отчета ВОЗ (2023), доля пациентов с ВИЧ среди больных ТБ в России составляет 26%, в мире – 8%, при этом необходимо учитывать, что охват тестированием на ВИЧ больных ТБ в России составляет 96%, а в мире – только 76% [29]. Среди больных с ПЗ активный ТБ наблюдается у 3–6%, а ПЗ у впервые выявленных больных ТБ составляет около 3–4% [8, 11, 25, 26, 27, 31, 33]. Однако практически отсутствуют клинические исследования, касающиеся сочетания всех трех нозологий. Эпидемиологическую значимость изучению коморбидности ТБ/ВИЧ/ПЗ придает также проблема предупреждения вспышек ТБ и ВИЧ-инфекции в психиатрических стационарах [28]. Таким образом, актуальность изучения особенностей клинического течения ТБ у больных, живущих с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ПЗ, представляет несомненный научно-практический интерес.

**Цель исследования:** изучение особенностей выявления и клинического течения ТБ у больных с коморбидностью ВИЧ-инфекции на поздних стадиях и ПЗ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ особенностей клинического течения коморбидных вариантов ТБ легких, ВИЧ-инфекции и ПЗ у 238 больных, проходивших лечение в ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» в 2020–2022 гг. Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие активного ТБ легких, ВИЧ-инфекции на поздних (4Б, 4В) стадиях, установленное ПЗ. Не включали в исследование больных с опухолевыми заболеваниями, в том числе в анамнезе.

Были сформированы 3 группы больных. Первую группу (ТБ + ВИЧ + ПЗ) составили 94 больных ТБ легких с сопутствующими ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях и ПЗ. Во 2-ю группу (ТБ + ВИЧ) вошли 68 больных ТБ легких и ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях без сопутствующих ПЗ, в том

**Таблица 1.** Возрастно-половые характеристики наблюдаемых больных**Table 1.** Age-sex characteristics of the patients

Показатели	Группы наблюдения							
	1		2		3		всего n = 238	
	ТБ + ВИЧ + ПЗ n = 94		ТБ + ВИЧ n = 68		ТБ + ПЗ n = 76			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	72	76,6 ± 4,4	52	76,5 ± 5,1	57	75,0 ± 5,0	181	76,1 ± 2,8
Женщины	22	23,4 ± 4,4	16	23,5 ± 5,1	19	25,0 ± 5,0	57	23,9 ± 2,8
До 30 лет	11	11,7 ± 3,3	0	0,0 ± 0,0	4	5,3 ± 2,6	15	6,3 ± 1,6
30–39	36	38,3 ± 5,0	36	52,9 ± 6,1	34	44,7 ± 5,7	106	44,5 ± 3,2
40–49	41	43,6 ± 5,1	22	32,4 ± 5,7	26	34,2 ± 5,4	89	37,4 ± 3,1
50–59	5	5,3 ± 2,3	10	14,7 ± 4,3	10	13,2 ± 3,9	25	10,5 ± 2,0
60 и старше	1	1,1 ± 1,1	0	0,0 ± 0,0	2	2,6 ± 1,8	3	1,3 ± 0,7

ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

числе без психических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), что являлось критерием исключения для этой группы. Третью группу (ТБ + ПЗ) составили 76 больных ТБ легких в сочетании с ПЗ.

Объем и кратность обязательных клинико-рентгенологического и лабораторного обследований больных соответствовали Клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых, 2020» [13]. Дополнительные диагностические и инструментальные исследования, в частности КТ органов брюшной полости, малого таза с контрастированием, головного мозга, проводили по показаниям. На наличие МБТ исследовали мокроту, ликвор, плевральную жидкость, другие биологические среды. Больные 1-й и 2-й групп находились под консультативным наблюдением инфекциониста (оценка динамики течения ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний, коррекция антиретровирусной терапии), а 1-й и 3-й групп – психиатра-нарколога (для оценки психического статуса и коррекции психотропной терапии). По показаниям проводились консультации узких специалистов, включая невролога, для исключения поражений ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний.

Проводилась оценка выраженности интоксикационного и бронхопульмонального синдромов. Определяли слабую, умеренную и выраженную степени выраженности симптомов.

Группы больных были сопоставимы по возрастно-половым характеристикам (табл. 1).

Во всех группах преобладали мужчины – 76,6 ± 4,4, 76,5 ± 5,1 и 75 ± 5% соответственно, при этом средний возраст мужчин составил 41,9

(медиана 40,9 Q1–Q3 37,2–46,8), средний возраст женщин – 39,4 (медиана 37,5 Q1–Q3 35,4–41,6). Средний возраст пациентов первой группы составил 40,7 года (медиана 40,3 Q1–Q3 36,4–44,3), второй – 38,9 (медиана 40,2 года Q1–Q3 38,5–43,5), третьей – 40,6 года (медиана 41,7 года Q1–Q3 39,9–43,8). Наиболее представительными были возрастные группы 30–39 лет – 44,5 ± 3,2% и 40–49 лет – 37,4 ± 3,1%, то есть пациенты работоспособного возраста.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для каждой группы вычисляли доленое значение признака и величину стандартного отклонения. При проверке гипотезы о равенстве средне-выборочных величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, для количественных данных с распределением, отличным от нормального, – критерий Крускала – Уоллиса. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа социального статуса пациентов приведены в таблице 2.

В первой группе преобладали пациенты без определенного места жительства (БОМЖ) – 54,3 ± 5,1% и инвалиды – 28,7 ± 4,7%, а также пациенты, находившиеся ранее в местах лишения свободы (МЛС) – 55,3 ± 5,1% ( $p < 0,05$ ), во второй группе пациенты БОМЖ составили 48,5 ± 6,1%, неработающие – 32,4 ± 5,7%. Среди больных ТБ + ПЗ основная доля приходилась на инвалидов –

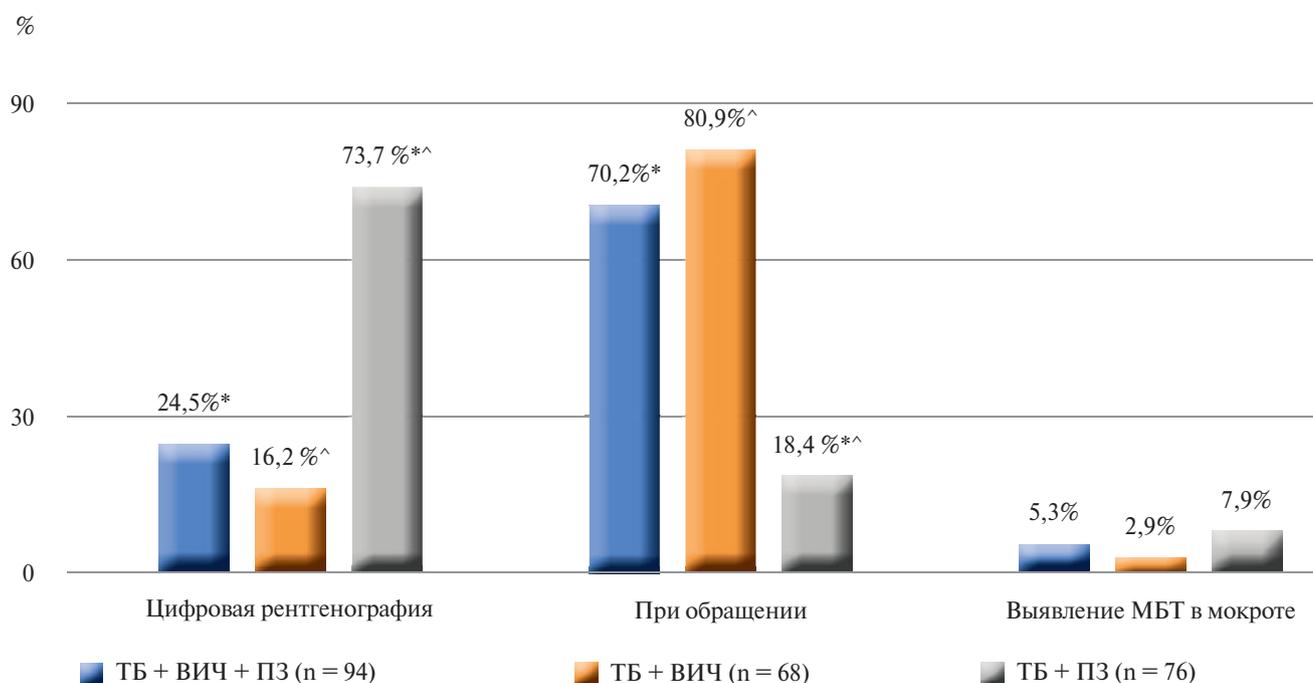
**Таблица 2.** Социальный статус больных

**Table 2.** Social status of the patients

Социальная группа	ТБ + ВИЧ + ПЗ n = 94		ТБ + ВИЧ n = 68		ТБ + ПЗ n = 76		ВСЕГО n = 238	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лица БОМЖ	51	54,3 ± 5,1*	33	48,5 ± 6,1^	2	2,6 ± 1,8*^	86	36,1 ± 3,1
Пенсионеры	2	2,1 ± 1,5	3	4,4 ± 2,5	0	0,0 ± 0,0	5	2,1 ± 0,9
Инвалиды	27	28,7 ± 4,7*°	3	4,4 ± 2,5^°	56	73,7 ± 5,1*^	86	36,1 ± 3,1
Неработающие	11	11,7 ± 3,3*^	22	32,4 ± 5,7*	18	23,7 ± 4,9^	51	21,4 ± 2,7
Работающие	3	3,2 ± 1,8	7	10,3 ± 3,7	0	0,0 ± 0,0	10	4,2 ± 1,3
Нахождение в МЛС	52	55,3 ± 5,1*^	18	26,5 ± 5,4*°	11	14,5 ± 4,0^°	81	34,0 ± 3,1

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3, ^ –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 2 и 3, ° –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 2  
БОМЖ – без определенного места жительства, МЛС – места лишения свободы

\* –  $p < 0,05$  – when comparing groups 1 and 3, ^ –  $p < 0,05$  – when comparing groups 2 and 3, ° –  $p < 0,05$  – when comparing groups 1 and 2  
Homeless – people without permanent place of residence, PI – penitentiary institutions



**Рисунок 1.** Методы выявления ТБ легких

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3, ^ –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 2 и 3  
МБТ – микобактерии туберкулеза

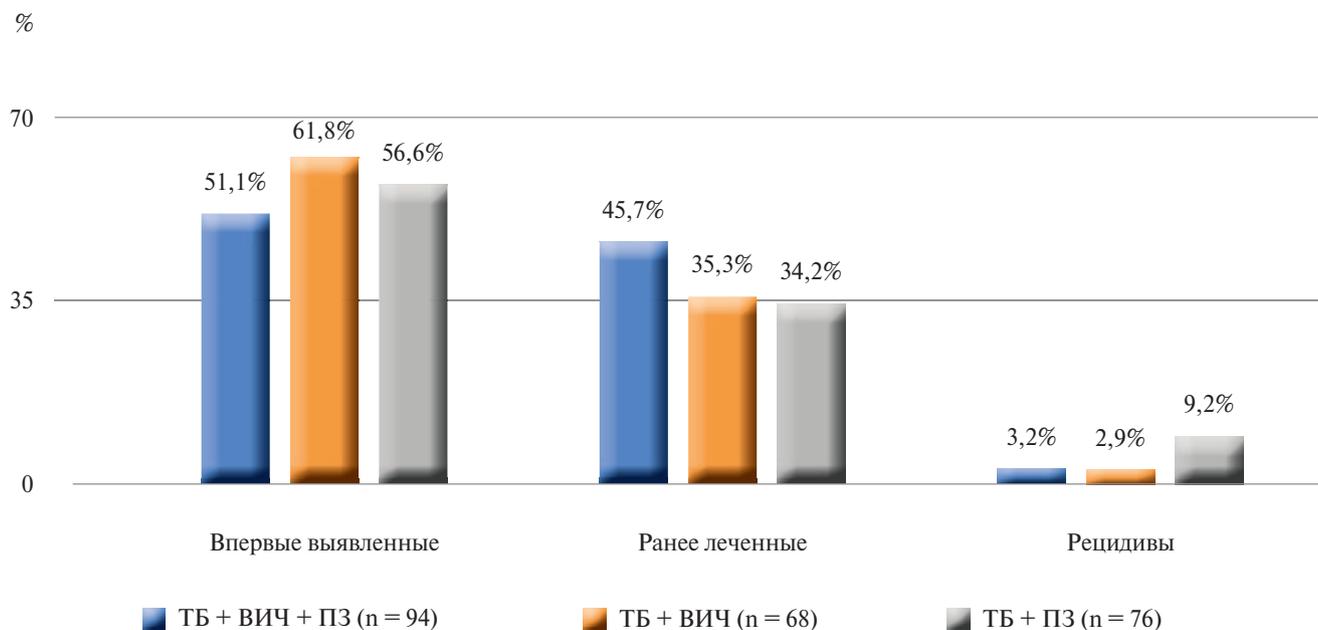
**Figure 1.** Methods for detection of pulmonary TB

\* –  $p < 0,05$  – when comparing groups 1 and 3, ^ –  $p < 0,05$  – when comparing groups 2 and 3  
MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

73,7 ± 5,1% и неработающих – 23,7 ± 4,9%, что статистически значимо отличало 3-ю группу от 1-й и 2-й ( $p < 0,05$ ). В целом среди всех обследованных преобладали лица БОМЖ, инвалиды (36,1 ± 3,1% и 36,1 ± 3,1%), а также имеющие в анамнезе нахождение в МЛС – 34,0 ± 3,1% (81 из 238).

ТБ легких у больных 1-й и 2-й групп в подавляющем большинстве случаев был выявлен

при обращении пациентов за медицинской помощью – 70,2 ± 4,7% и 80,9 ± 4,8% соответственно, что выше аналогичного показателя в 3-й группе – 18,4 ± 4,4 ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Очевидно, что выявление ВИЧ-инфекции явилось поводом для проведения обследования на ТБ. В 3-й группе основным методом выявления ТБ была цифровая рентгенография (73,7 ± 5,1%),



**Рисунок 2.** Распределение обследованных пациентов по категориям  
ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

**Figure 2.** Distribution of examined patients by category  
TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

проводимое у больных психиатрических стационаров 2 раза в год (регламентировано приказом МЗ РФ № 124н [18]). Доля выявления ТБ при исследовании мокроты на МБТ была незначительной во всех группах, при этом в 3-й группе она

была несколько выше, что связано с практикой обследования на ТБ методом микроскопии мокроты на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) нетранспортабельных больных в психиатрических стационарах.

**Таблица 3.** Симптомы и степень их выраженности

**Table 3.** Symptoms and their severity degree

	ТБ + ВИЧ + ПЗ n = 94		ТБ + ВИЧ n = 68		ТБ + ПЗ n = 76		ВСЕГО n = 238	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Симптомы								
Лимфаденопатия	26	27,7 ± 4,6*	17	25,0 ± 5,3^	4	5,3 ± 2,6*^	47	19,7 ± 2,6
Лихорадка > 38°	41	43,6 ± 5,1*	26	38,2 ± 5,9^	7	9,2 ± 3,3*^	74	31,1 ± 3,0
Потливость	68	72,3 ± 4,6*	39	57,4 ± 6,0^	11	14,5 ± 4,0*^	118	49,6 ± 3,2
Снижение массы тела > 10%	61	64,9 ± 4,9*	38	55,9 ± 6,0^	9	11,8 ± 3,7*^	108	45,4 ± 3,2
Слабость	39	41,5 ± 5,1*	39	57,4 ± 6,0^	14	18,4 ± 4,4*^	92	38,7 ± 3,2
Кашель	25	26,6 ± 4,6	24	35,3 ± 5,8	25	32,9 ± 5,4	74	31,1 ± 3,0
Одышка	33	35,1 ± 4,9*	28	41,2 ± 6,0^	12	15,8 ± 4,2*^	73	30,7 ± 3,0
Мокрота	14	14,9 ± 3,7	14	20,6 ± 4,9	11	14,5 ± 4,0	39	16,4 ± 2,4
Степень выраженности симптомов								
Значительная	18	19,1 ± 4,1	8	11,8 ± 3,9	12	15,8 ± 4,2	38	16,0 ± 2,4
Умеренная	59	62,8 ± 5,0*	44	64,7 ± 5,8^	21	27,6 ± 5,1*^	124	52,1 ± 3,2
Незначительная	17	18,1 ± 4,0*	16	23,5 ± 5,1^	43	56,6 ± 5,7*^	76	31,9 ± 3,0

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3, ^ –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 2 и 3

ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

\* –  $p < 0.05$  – when comparing groups 1 and 3, ^ –  $p < 0.05$  – when comparing groups 2 and 3

TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

Во всех наблюдаемых группах преобладали впервые выявленные пациенты, при этом наиболее высокий показатель – 61,8 ± 5,9% (42 из 68) отмечался во 2-й группе (рис. 2).

Наибольшее число ранее леченых больных было в группе ТБ + ВИЧ + ПЗ – 45,7 ± 5,1% (43 из 94). Наибольшее количество рецидивов ТБ наблюдалось среди больных ТБ + ПЗ – 9,2 ± 3,3% (7 из 76).

Более выраженные проявления интоксикационного синдрома и одышки отмечались у больных 1-й и 2-й групп, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией (табл. 3), по сравнению с больными 3-й группы ( $p < 0,05$ ). Среди всех больных наиболее часто отмечались потливость – 49,6 ± 3,2, снижение массы тела – 45,4 ± 3,2 и слабость – 38,7 ± 3,2%.

Распределение обследованных пациентов по клиническим формам ТБ показано в таблице 4.

Таблица 4. Клинические формы ТБ

Table 4. Clinical forms of TB

Клинические формы ТБ	ТБ + ВИЧ-инфекция + ПЗ n = 94		ТБ + ВИЧ-инфекция n = 68		ТБ + ПЗ n = 76		ВСЕГО n = 238	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ ВГЛУ	1	1,1 ± 1,1	0	0,0 ± 0,0	1	1,3 ± 1,3	2	0,8 ± 0,6
Инfiltrативный	17	18,1 ± 4,0*	5	7,4 ± 3,2^	32	42,1 ± 5,7*^	54	22,7 ± 2,7
Диссеминированный	37	39,4 ± 5,0*	33	48,5 ± 6,1^	7	9,2 ± 3,3*^	77	32,4 ± 3,0
Очаговый	3	3,2 ± 1,8*	2	2,9 ± 2,0^	15	19,7 ± 4,6*^	20	8,4 ± 1,8
Туберкулемы	2	2,1 ± 1,5	1	1,5 ± 1,5	5	6,6 ± 2,8	8	3,4 ± 1,2
Кавернозный	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	3	3,9 ± 2,2	3	1,3 ± 0,7
Фиброзно-кавернозный	4	4,3 ± 2,1	1	1,5 ± 1,5	5	6,6 ± 2,8	10	4,2 ± 1,3
Цирротический	1	1,1 ± 1,1	0	0,0 ± 0,0	2	2,6 ± 1,8	3	1,3 ± 0,7
Казеозная пневмония	3	3,2 ± 1,8	1	1,5 ± 1,5	2	2,6 ± 1,8	6	2,5 ± 1,0
Плеврит	3	3,2 ± 1,8	2	2,9 ± 2,0	2	2,6 ± 1,8	7	2,9 ± 1,1
Генерализованный, в том числе туберкулезный менингит	23	24,5 ± 4,4*	23	33,8 ± 5,7^	2	2,6 ± 1,8*^	48	20,2 ± 2,6
	17	18,1 ± 4,0*	12	17,6 ± 4,6^	0	0*^	29	12,2 ± 2,1
ТБ ВГЛУ и легких	49	52,1 ± 5,2*	38	55,9 ± 6,0	1	1,3 ± 1,3*	88	37,0 ± 3,1
Внелегочный ТБ								
Периферических ЛУ	14	14,9 ± 3,7*	20	29,4 ± 5,5^	2	2,6 ± 1,8*^	36	15,1 ± 2,3
Костей и суставов	3	3,2 ± 1,8	1	1,5 ± 1,5	2	2,6 ± 1,8	6	2,5 ± 1,0
Почек	2	2,1 ± 1,5	2	2,9 ± 2,0	1	1,3 ± 1,3	5	2,1 ± 0,9
Внутрибрюшных ЛУ	9	9,6 ± 3,0*	11	16,2 ± 4,5^	0	0,0 ± 0,0*^	20	8,4 ± 1,8
Органов брюшной полости	6	6,4 ± 2,5	12	17,6 ± 4,6^	1	1,3 ± 1,3^	19	8,0 ± 1,8
Всего внелегочного ТБ	34	36,2 ± 5,0*	46	67,6 ± 5,7^	6	7,9 ± 3,1*^	86	36,1 ± 3,1

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3, ^ –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 2 и 3

ТБ ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ЛУ – лимфатические узлы, ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

\* –  $p < 0.05$  – p when comparing groups 1 and 3, ^ –  $p < 0.05$  – when comparing groups 2 and 3

ITLN TB – intrathoracic lymph node tuberculosis, LN – lymph nodes, TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

У больных с ВИЧ-инфекцией в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й группой отмечалось преобладание диссеминированного ТБ легких (39,4 ± 5,0, 48,5 ± 6,1 и 9,2 ± 3,3% соответственно) и генерализованного ТБ (24,5 ± 4,4, 33,8 ± 5,7 и 2,6 ± 1,8% соответственно) ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). У 18,1 ± 4,0% больных 1-й и 17,6 ± 4,6% 2-й группы генерализованный ТБ протекал с поражением мозговых оболочек. В 3-й группе преобла-

дал инfiltrативный ТБ легких – 42,1 ± 5,7%, в отличие от 1-й и 2-й групп – 18,1 ± 4,0 и 7,4 ± 3,2% ( $p < 0,05$ ). У 52,1 ± 5,2% больных 1-й группы и 55,9 ± 6,0% 2-й группы имелись сочетанные поражения внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) и легочной ткани. Случаи полиорганного ТБ с одновременным поражением двух и более органов (периферические, мезентериальные ЛУ и ТБ органов брюшной полости, за исключением

Таблица 5. Объем и характер рентгенологических изменений в легких

Table 5. The extent and nature of radiological changes in the lungs

Показатели	ТБ + ВИЧ + ПЗ n = 94		ТБ + ВИЧ n = 68		ТБ + ПЗ n = 76		Всего n = 238	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Распространенность изменений								
1-2 сегмента	6	6,4 ± 2,5*	3	4,4 ± 2,5^	38	50,0 ± 5,7*^	47	19,7 ± 2,6
В пределах 1 доли	20	21,3 ± 4,2	9	13,2 ± 4,1^	22	28,9 ± 5,2^	51	21,4 ± 2,7
1 легкое (> 1 доли)	8	8,5 ± 2,9	4	5,9 ± 2,9	11	14,5 ± 4,0	23	9,7 ± 1,9
Оба легких	60	63,8 ± 5,0*	52	76,5 ± 5,1^	5	6,6 ± 2,8*^	117	49,2 ± 3,2
Полостные образования								
Всего полостей	42	44,7 ± 5,1	20	29,4 ± 5,5	35	46,1 ± 5,7	97	40,8 ± 3,2
Единичные	27	64,3 ± 7,4	13	65,0 ± 10,7	24	68,6 ± 7,8	64	66,0 ± 4,8
Множественные	15	35,7 ± 7,4	7	35,0 ± 10,7	11	31,4 ± 7,8	33	34,0 ± 4,8
До 2 см	21	50,0 ± 7,7*	13	65,0 ± 10,7*	21	60,0 ± 8,3	55	56,7 ± 5,0
2-4 см	13	31,0 ± 7,1	5	25,0 ± 9,7	9	25,7 ± 7,4	27	27,8 ± 4,6
Более 4 см	8	19,0 ± 6,1	2	10,0 ± 6,7	5	14,3 ± 5,9	15	15,5 ± 3,7
Пневмониогенные	24	57,1 ± 7,6	10	50,0 ± 11,2	24	68,6 ± 7,8	58	59,8 ± 5,0
Эластические	14	33,3 ± 7,3*	9	45,0 ± 11,1^	4	11,4 ± 5,4*^	27	27,8 ± 4,6
Фиброзные	4	9,5 ± 4,5*	1	5,0 ± 4,9^	7	20,0 ± 6,8*^	12	12,4 ± 3,3

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3, ^ –  $p < 0,05$  –  $p$  при сравнении групп 2 и 3  
ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

\* –  $p < 0,05$  – when comparing groups 1 and 3, ^ –  $p < 0,05$  –  $p$  when comparing groups 2 and 3  
TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

туберкулезного менингита) чаще наблюдались у больных 1-й и 2-й групп в сравнении с больными 3-й группы ( $36,2 \pm 5,0$ ,  $67,6 \pm 5,7$  и  $7,9 \pm 3,1\%$  соответственно) ( $p < 0,05$ ).

В таблице 5 приведены характеристики изменений в легких при лучевом обследовании.

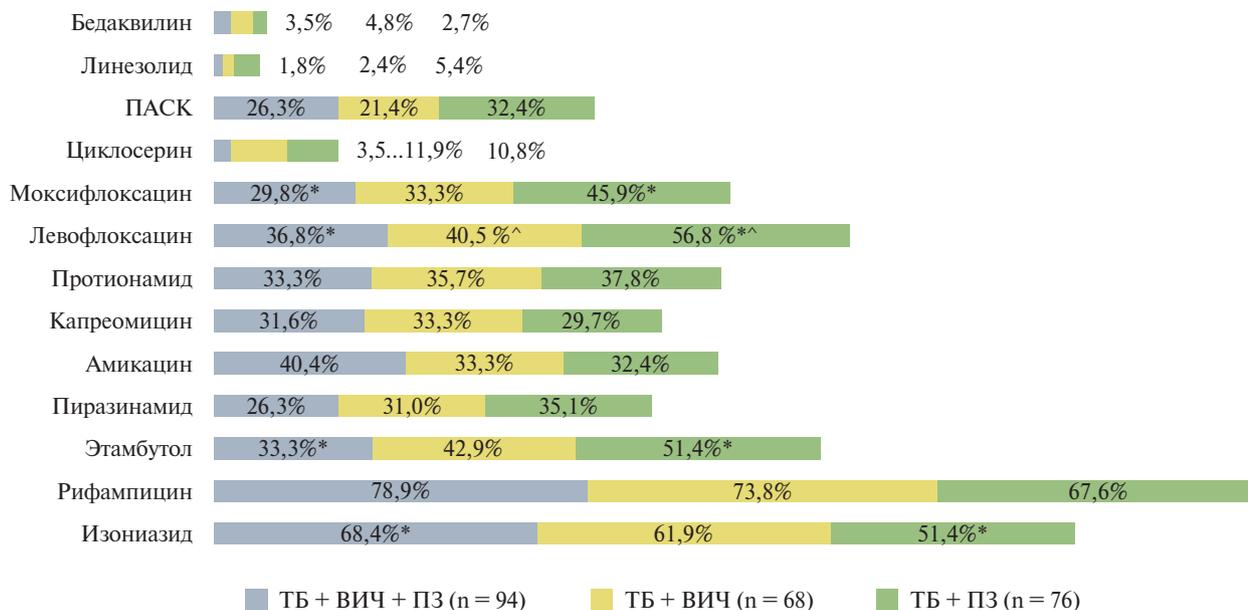
Двусторонние изменения в легких преобладали в 1-й и 2-й группах больных –  $63,8 \pm 5\%$  и  $76,5 \pm 5,1\%$  случаев по сравнению с 3-й группой –  $6,6 \pm 2,8\%$  случаев ( $p < 0,05$ ).

Полости распада отмечались у  $46,1 \pm 5,7\%$  и  $44,7 \pm 5,1\%$  больных 3-й и 1-й групп по сравнению со 2-й группой –  $29,4 \pm 5,5\%$  случаев ( $p < 0,05$ ). В то же время у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы чаще наблюдались мелкие полости до 2 см соответственно –  $65,0 \pm 10,7\%$  и  $50,0 \pm 7,7\%$ . Полости деструкции с признаками их недавнего формирования значимо чаще наблюдались у больных 3-й группы в сравнении со 2-й ( $68,6 \pm 7,8\%$  и  $50 \pm 11,2\%$  соответственно) ( $p < 0,05$ ), что отражало своевременное выявление больных. Фиброзные полости чаще наблюдались у больных 3-й группы, чем у больных 2-й ( $20 \pm 6,8\%$  и  $5 \pm 4,9\%$  соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Бактериовыделение наблюдалось у  $60,6 \pm 5\%$  ( $57$  из  $94$ ) больных 1-й группы,  $61,8 \pm 5,9\%$  ( $42$  из  $68$ ) – 2-й группы и у  $48,7 \pm 5,7\%$  ( $37$  из  $76$ )

больных 3-й группы. Лекарственная устойчивость возбудителя к отдельным противотуберкулезным препаратам (ПТП) у обследованных больных представлена на рисунке 3.

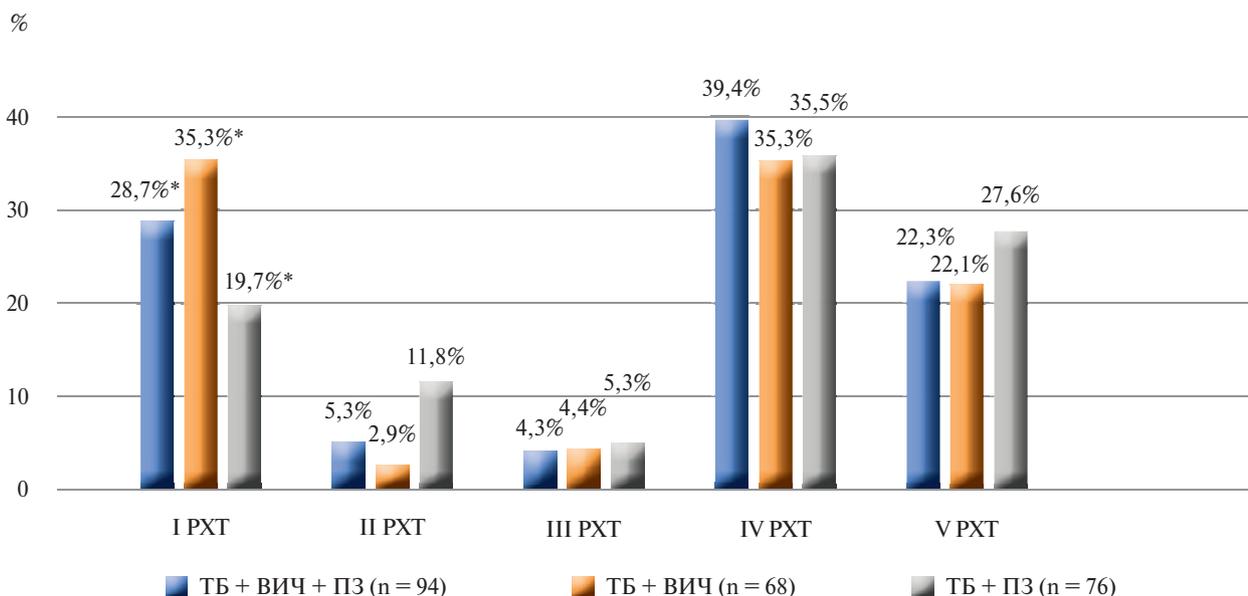
Наиболее часто устойчивость МБТ к рифампицину (R) отмечалась в 1-й и 2-й группах больных ( $78,9 \pm 5,4\%$  ( $45$  из  $57$ ) и  $73,8 \pm 6,8\%$  ( $26$  из  $42$ ) соответственно) по сравнению с 3-й группой –  $67,6 \pm 7,7\%$  ( $25$  из  $37$ ) ( $p > 0,05$ ) (рис. 3). В 1-й группе по частоте ЛУ за R следовали изониазид (H) –  $68,4 \pm 6,2\%$  случаев ( $39$  из  $57$ ) и амикацин –  $40,4 \pm 6,5\%$  ( $23$  из  $57$ ). У больных 2-й группы после R наиболее часто ЛУ наблюдалась к H –  $61,9 \pm 7,5\%$  ( $26$  из  $42$ ) и этамбутолу (E) –  $42,9 \pm 7,6\%$  ( $18$  из  $42$ ). У больных 3-й группы второе место по частоте встречаемости ЛУ занимал левофлоксацин –  $56,8 \pm 8,1\%$  ( $21$  из  $37$ ), далее следовали H и E –  $51,4 \pm 8,2\%$  ( $19$  из  $37$ ). Частота встречаемости ЛУ к линезолиду и бедаквилину была наименьшей во всех группах больных и находилась в пределах 3–5%. Доля МЛУ и ЛУ к R (МЛУ/РУ) превалировала во всех группах соответственно –  $70,2 \pm 6,1\%$  ( $40$  из  $57$ ),  $64,3 \pm 7,4\%$  ( $27$  из  $42$ ) и  $64,9 \pm 7,8\%$  ( $24$  из  $37$ ) ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые отличия наблюдались по варианту пре-ШЛУ МБТ между 3-й группой ( $45,8 \pm 8,2\%$ ,  $11$  из  $24$ ) и 1-й и 2-й группами ( $17,5 \pm 5\%$ ,  $7$  из  $40$  и  $11,1 \pm 4,8\%$ ,  $3$  из  $27$ ) ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.** Частота выявления лекарственной устойчивости МБТ к отдельным ПТП  
 ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания, ПАСК – парааминосалициловая кислота  
 \* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3, ^ –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 2 и 3

**Figure 3.** The frequency of resistance to specific TB drugs  
 TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness, PAS – para-aminosalicylic acid  
 \* –  $p < 0.05$  – when comparing groups 1 and 3, ^ –  $p < 0.05$  – when comparing groups 2 and 3

Режимы химиотерапии (РХТ) назначались в соответствии со спектрами ЛУ возбудителя, противопоказаниями и переносимостью препаратов (рис. 4).



**Рисунок 4.** Режимы химиотерапии (РХТ) (дефиниции до 2022 г.)  
 \* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3  
 ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

**Figure 4.** Chemotherapy regimens (definitions before 2022)  
 \* –  $p < 0.05$  – when comparing groups 1 and 3  
 TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

В 1-й группе чаще применялись IV РХТ – у 37 пациентов из 94 (39,4 ± 5%), I РХТ – у 27 (28,7 ± 4,7%) и V РХТ – у 21 (22,3 ± 4,3%). Во 2-й группе с одинаковой частотой применялись I и IV РХТ – по 24 пациента из 68 (35,3 ± 5,8%), а также V РХТ – у 15 (22,1 ± 5%) больных. В 3-й группе больных широко применялся IV РХТ – у 35,5 ± 5,5% (27 пациентов из 76), V РХТ – у 21 человека (27,6 ± 5,1%) и I РХТ – у 15 человек (19,7 ± 4,6%). Во 2-й группе чаще, чем в 3-й, назначали I РХТ, а в 3-й группе чаще, чем в других группах, использовался II РХТ.

Из сопутствующих заболеваний в 1-й группе чаще наблюдались вирусные гепатиты – 84,0 ± 3,8% случаев, зависимости (алкоголь, наркотики) – 83 ± 3,9% и болезни органов дыхания – 66 ± 4,9% (табл. 6).

Частота гепатитов в 1-й группе (84 ± 3,8%) превышала таковую во 2-й и 3-й группах (32,4 ± 5,9 и 23,5 ± 4,9% соответственно) ( $p < 0,05$ ). Доля пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью в 1-й группе (83 ± 3,9%) статистически значимо превышала аналогичный показатель в 3-й группе (42,1 ± 5,7%) ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе преобладали заболевания органов дыхания – 63,2 ± 5,8% случаев, сердечно-сосудистая патология – 48,5 ± 6,1% и поражения желудочно-кишечного тракта – 39,7 ± 5,9%. В 3-й группе преобладали болезни органов дыхания – 51,3 ± 5,7%, зависимости – 42,1 ± 5,7% и сердечно-сосудистая патология – 35,5 ± 5,5%. В расчете на одного больного в 1-й группе приходилось 3,8 единицы условной сопутствующей патологии, во 2-й и 3-й группах – по 2,4 единицы.

Таблица 6. Сопутствующие заболевания у обследованных больных

Table 6. Concomitant diseases in the observed groups

Заболевания	ТБ + ВИЧ-инфекция + ПЗ n = 94		ТБ + ВИЧ-инфекция n = 68		ТБ + ПЗ n = 76		ВСЕГО n = 238	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистые	49	52,1 ± 5,2*	33	48,5 ± 6,1	27	35,5 ± 5,5*	109	45,8 ± 3,2
Желудочно-кишечные	39	41,5 ± 5,1	27	39,7 ± 5,9	24	31,6 ± 5,3	90	37,8 ± 3,1
Органов дыхания	62	66,0 ± 4,9	43	63,2 ± 5,8	39	51,3 ± 5,7	144	60,5 ± 3,2
Мочеполовой системы	11	11,7 ± 3,3	9	13,2 ± 4,1	12	15,8 ± 4,2	32	13,4 ± 2,2
Эндокринной системы	3	3,2 ± 1,8	3	4,4 ± 2,5	8	10,5 ± 3,5	14	5,9 ± 5,1
Костно-мышечной системы	4	4,3 ± 2,1	4	5,9 ± 2,9	7	9,2 ± 3,3	15	6,3 ± 1,6
Алко- и наркозависимости	78	83,0 ± 3,9*	0	0,0 ± 0,0	32	42,1 ± 5,7*	110	46,2 ± 3,2
Вирусные гепатиты	79	84,0 ± 3,8*	22	32,4 ± 5,7	16	23,5 ± 4,9*	117	49,2 ± 3,2
Болезни глаз	21	22,3 ± 4,3	12	17,6 ± 4,6	5	6,6 ± 2,8	38	16,0 ± 2,4
Прочие	15	16,0 ± 3,8	8	11,8 ± 3,9	11	14,5 ± 4,0	34	14,3 ± 2,3
ВСЕГО / на 1 больного	361	3,8	161	2,4	181	2,4	703	3,0

\* –  $p < 0,05$  при сравнении групп 1 и 3

ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

\* –  $p < 0,05$  when comparing groups 1 and 3

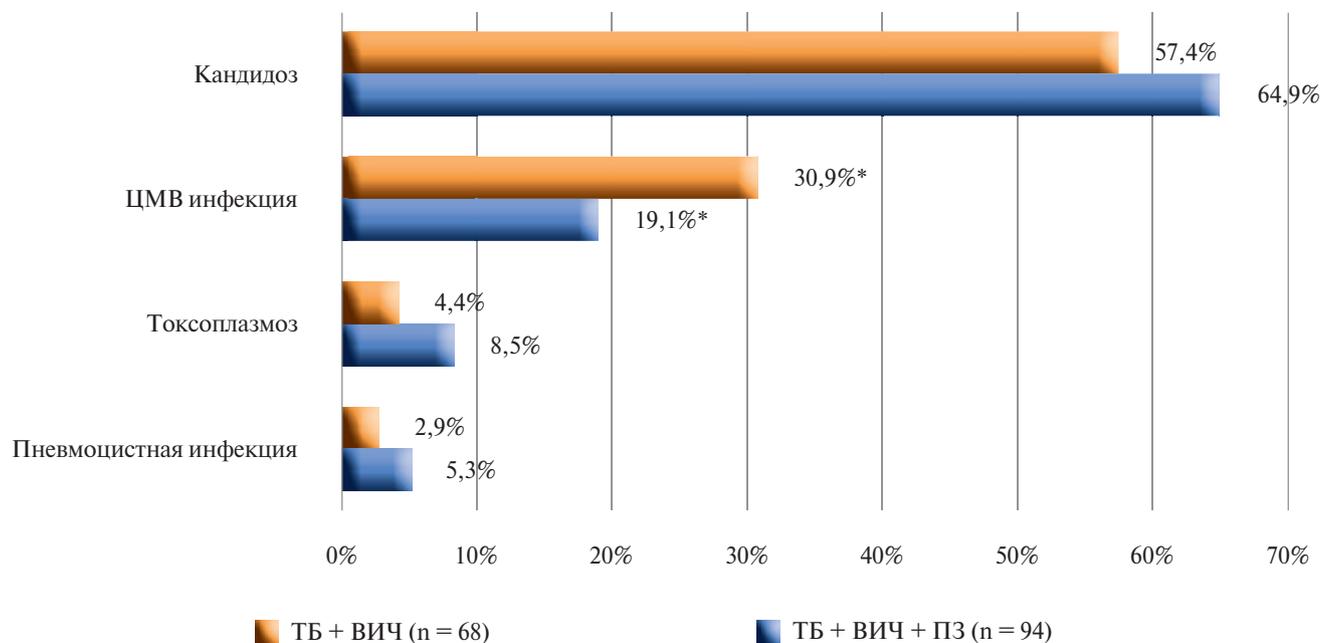
TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

Среди вторичных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией часто наблюдалась кандидозная инфекция наружной и висцеральной локализаций, при этом в 1-й группе частота кандидоза была несколько выше – 64,9 ± 6% (61 из 94) по сравнению с 57,4 ± 2,6% (39 из 68) ( $p > 0,05$ ). Частота встречаемости цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у больных 2-й группы была значительно выше, чем в 1-й группе, – 30,9 ± 5,6% (21 из 68) по сравнению с 19,1 ± 4,1% (18 из 94) ( $p < 0,05$ ). Меньшую долю составили токсоплазмоз головного мозга и пневмоцистная пневмония с пре-

обладанием по количеству случаев у больных 1-й группы (рис. 5).

Наличие ВИЧ-инфекции существенно влияло на структуру психической патологии (табл. 7).

Органические заболевания статистически значимо преобладали у больных 1-й группы по сравнению с 3-й – 84 ± 3,8 и 35,3 ± 5,5% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Также значимо чаще в 1-й группе отмечалось наличие психических расстройств, связанных с употреблением ПАВ, – 83 ± 3,9 и 33,8 ± 5,4% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако случаи



**Рисунок 5.** Структура вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных 1-й и 2-й групп  
ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция, ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания  
\* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3

**Figure 5.** The structure of secondary diseases in HIV-infected patients in groups 1 and 2  
CMV – cytomegalovirus infection, TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness  
\* –  $p < 0.05$  – when comparing groups 1 and 3

**Таблица 7.** Структура психической патологии у больных 1-й и 3-й групп

**Table 7.** The structure of mental diseases in patients of groups 1 and 3

Психические заболевания	ТБ + ВИЧ + ПЗ n = 94		ТБ + ПЗ n = 76		Всего n = 170	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органические заболевания F00–F09	79	84,0 ± 3,8*	24	35,3 ± 5,5*	103	60,6 ± 3,2
ПР, связанные с употреблением ПАВ F10–F19	78	83,0 ± 3,9*	23	33,8 ± 5,4*	101	59,4 ± 3,2
Шизофрения и ШТ расстройства F20–F29	7	7,4 ± 2,7*	15	22,1 ± 4,8*	22	12,9 ± 2,2
Прочие психические заболевания F30–F99	10	10,6 ± 3,2*	16	23,5 ± 4,9*	26	15,3 ± 2,3
ВСЕГО / ПЗ на 1 больного	174	1,9	76	1,0	252	1,5

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении групп 1 и 3

ПР – психические расстройства, ПАВ – психоактивные вещества, ШТ – шизотипические, ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

\* –  $p < 0.05$  – when comparing groups 1 and 3

MD – mental disorders, PAS – psychoactive substances, SD – schizotypal disorders, TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

шизофрении и шизотипических расстройств в 3-й группе наблюдались чаще – в 22,1 ± 4,8 и 7,4 ± 2,7% случаях соответственно ( $p < 0,05$ ). Аффективные и невротические расстройства, умственная отсталость, вошедшие в группу прочих психических заболеваний, также чаще наблюдались у больных 3-й группы. Следует отметить, что у больных 1-й группы наблюдалось сочетание ПЗ, в частности, употребление ПАВ,

как правило, сопровождалось развитием органических поражений головного мозга, что приводило к двойной шифровке заболеваний по МКБ-10. В 3-й группе органические заболевания чаще имели сосудистый или другой генез, не связанный с потреблением алкоголя или ПАВ. Соотношение количества психических нозологий в 1-й и 3-й группах в расчете на 1 больного составило 1,9 и 1,0.

**Таблица 8.** Последовательность выявления заболеваний у обследованных больных**Table 8.** The sequence of detection of pathological conditions in the observed groups

Заболевания	ТБ + ВИЧ + ПЗ n = 94		ТБ + ВИЧ n = 68		ТБ + ПЗ n = 76		ВСЕГО n = 238	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ – ВИЧ-инфекция	13	13,8 ± 3,6	4	5,9 ± 2,9	–	0,0	17	10,5 ± 2,0
ТБ – ПЗ	9	9,6 ± 3,0	–	–	7	9,2 ± 3,3	16	9,4 ± 1,9
ВИЧ-инфекция – ТБ	55	58,5 ± 5,1	37	54,4 ± 6,0	–	–	92	56,8 ± 3,2
ПЗ – ТБ	85	90,4 ± 3,0	–	–	69	90,8 ± 3,3	154	90,6 ± 1,9
Одновременно ТБ/ВИЧ	26	27,7 ± 4,6	27	39,7 ± 5,9	–	–	53	32,7 ± 3,0

ТБ – туберкулез, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПЗ – психические заболевания

TB – tuberculosis, HIV – human immunodeficiency virus, MI – mental illness

Анализ последовательности развития ТБ, ВИЧ-инфекции и ПЗ представлен в таблице 8.

Анализ последовательности выявления заболеваний показал, что в 1-й группе диагностика ВИЧ и ПЗ предшествовала выявлению ТБ у 55 (58,5 ± 5,1%) и у 85 (90,4 ± 3,0%) больных соответственно. Доля одновременного выявления ВИЧ-инфекции и ТБ в 1-й группе также была достаточно высокой – 27,7 ± 4,6% (26 из 94). У больных 2-й группы ВИЧ-инфекция чаще предшествовала заболеванию ТБ, доля одновременного выявления заболеваний в сравнении с 1-й группой была несколько выше – 39,7 ± 5,9% (27 из 68). При сравнении последовательности выявления ПЗ и ТБ в 1-й и 3-й группах следует отметить подавляющее преимущество первичного выявления ПЗ у больных обеих групп.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что ТБ легких у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях и сопутствующими ПЗ чаще наблюдается у мужчин в возрасте 30–49 лет, лиц БОМЖ, имеющих в анамнезе нахождение в МЛС. У 70,2 ± 4,7% ТБ был выявлен по обращаемости, при этом доля впервые выявленных больных составила 51,1 ± 5,2%. В структуре клинических форм преобладают диссеминированный и генерализованный ТБ. Рентгенологическая картина изменений в легких характеризуется двусторонним поражением с преобладанием единичных, размером до 2 см, и пневмониогенных полостей деструкции. Бактериовыделение наблюдалось в 60,6 ± 5% случаев, из них в 70,2 ± 6,1% определена МЛУ возбудителя, в 25 ± 5,7% – ШЛУ. Сопутствующими заболеваниями чаще были вирус-

ные гепатиты и зависимость от алкоголя и ПАВ. Среди вторичных заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией доминировали наружный и висцеральный кандидоз, ЦМВ инфекция. В структуре психической патологии преобладали расстройства, связанные с употреблением ПАВ.

Установленные особенности коморбидности трех заболеваний – ТБ, ВИЧ-инфекции и ПЗ – формируют разные клинико-социальные характеристики, имеющие существенное значение для дальнейшей разработки пациентоориентированных программ ведения и повышения эффективности лечения этой тяжелой категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашнова Г.Ж., Галкин В.Б., Загдын З.М. и др. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018, 67 с.
2. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией, под ред. Ерохина В.В. М.: Нью ТЕРРА, 2010, 164 с.
3. Богородская Е.М., Сеницын М.В., Белиловский Е.М. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;(10):17-26.
4. Боровицкий В.С., Сеницын М.В. Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(10):28-34.
5. Будилова Е.В., Мигранова Л.А. Распространение социально значимых болезней и борьба с ними в России. *Народонаселение*. 2020;23(2):8598. DOI: 10.19181/population.2020.23.2.8
6. ВИЧ/ТБ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения: монография, гл. ред. Стерликов С.А. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018, 67 с.

7. Епишин И.А., Горелова А.И. Туберкулез и микобактериоз у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. *Вестник ЦНИИТ*. 2020;(s1):74-75.
8. Журавлева Т.С., Шевчук Е.Ю., Семенова Т.Г., Плохотенко Л.Ф. Психиатрическое туберкулезное отделение. *Омский психиатрический журнал*, 2017;12(2):7-11.
9. Здравоохранение в России. 2021: стат. сб. М.: Росстат, 2021, 171 с.
10. Зимица В.Н., Микова О.Е., Варецкая Т.А. и др. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;(7):17-23.
11. Зятиков Р.В., Журавлева Т.С., Шевчук Е.Ю. Туберкулез у психически больных: клинические особенности, подходы к диагностике и лечению. Клиническое наблюдение. *Омский психиатрический журнал*. 2019;21(3):25-31.
12. Карпина Н.Л., Дудченко А.В., Ларионова Е.Е. Характеристика лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Вестник ЦНИИТ*. 2019;(s2):36-37.
13. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых, 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_1?ysclid=Irtilrg1pc214431374](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1?ysclid=Irtilrg1pc214431374) (дата обращения: 25.01.2024).
14. Кузьмина Н.В. Характеристика пациентов специализированного отделения для лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(8):37-40.
15. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекции: особенности клиники и диагностики. *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2019;(1):17-22.
16. Пантелеев А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(2):26-30.
17. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 (в ред. 31.01.2020 № 66) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». <https://normativ.kontur.ru/document/> (дата обращения: 14.08.2023).
18. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза (в ред. Приказа МЗ РФ от 19.11.2020 № 1235н). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=381399> (дата обращения: 25.01.2024).
19. Приказ МЗ РФ от 5 апреля 2019 г. № 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы „Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями“». <https://normativ.kontur.ru/document/> (дата обращения: 14.08.2023).
20. Синицын М.В., Белиловский Е.М., Соколина И.А. и др. Внегочечные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):19-25.
21. Статистика туберкулеза в России, 2023. URL: <https://www.zdrav.ru/articles/4293665968-statistika-tuberkuleza-v-rossii-23-m11-29#pz1> (дата обращения: 25.01.2024).
22. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». <https://normativ.kontur.ru/document/> (дата обращения: 14.08.2023).
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.; Тверь: Триада, 2014, 56 с.
24. Филинюк О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(2):45-51.
25. Шаманова Н.В. Туберкулез легких у больных шизофренией. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;78(2):123-125.
26. Шаманова Н.В. Социальные аспекты и клиническая структура туберкулеза у лиц, страдающих шизофренией. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;(7):183-185.
27. Alene K.A., Clements A.C., McBryde E.S. et al. Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2018;77:357-367.
28. Antusheva E., Mironuk O., Tarasova I. et al. Outbreak of tuberculosis in a closed setting: views on transmission based on results from molecular and conventional methods. *J of Hospital Infection*, 2016;93:187-190. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.02.015
29. Global tuberculosis report 2023. Geneva, WHO, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <http://apps.who.int/iris> (Accessed: 12.12.2023).
30. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadgign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014;9(1):e82235.
31. Njie G.J., Khan A. Prevalence of tuberculosis and mental disorders comorbidity: A systematic review and meta-analysis. *J of Immigrant and Minority Health*, 2022;24:15501556. DOI: 10.1007/s10903-021-01312-6
32. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2021;21(1):1-13.
33. Wang L., Zhang Z., Yan Q. et al. Diagnostic dilemma of pulmonary tuberculosis among adults with severe mental illness in Beijing, China. *BMC Infectious Diseases*, 2017,17:83. DOI: 10.1186/s12879-017-2190-6

## REFERENCES

1. Ashenova G.Zh., Galkin V.B., Zagdyn Z.M. et al. TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, clinical features, and treatment outcomes. Moscow, RIO CNIIOIZ, 2018, 67 p. (In Russ.)
2. Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. Disseminated pulmonary TB in HIV-infected patients. Ed. by V.V. Erokhin. 1st edition. Moscow, NEW TERRA, 2010, 164 p. (In Russ.)

3. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M. The impact of HIV infection on the structure of new pulmonary TB cases registered in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;(10):17-26. (In Russ.)
4. Borovitsky V.S., Sinitsyn M.V. Clinical factors associated with unfavourable outcomes in TB/HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(10):28-34. (In Russ.)
5. Budilova E.V., Migranova L.A. The prevalence and control of socially significant diseases in Russia. *Narodonaseleniye*, 2020;b23(2):85-98. (In Russ.) DOI: 10.19181/population.2020.23.2.8
6. HIV/TB in the Russian Federation. Epidemiology, clinical features and treatment outcomes: a monograph. Ed. by S.A. Sterlikov. Moscow, RIO CNIOIZ, 2018, 67 p. (In Russ.)
7. Epishin I.A., Gorelova A.I. Tuberculosis and mycobacteriosis in patients during late-stage HIV infection. *CTRI Bulletin*, 2020;(s1):74-75. (In Russ.)
8. Zhuravleva T.S., Shevchuk E.Yu., Semenova T.G., Plokhotenko L.F. Psychiatric department for TB patients. *Omsk Journal of Psychiatry*, 2017;12(2):7-11. (In Russ.)
9. Healthcare in Russia, 2021. The compilation of statistics of Rosstat. Moscow, 2021, 171 p. (In Russ.)
10. Zimina V.N., Mikova O.E., Varetskaya T.A. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum and bacterioexcretion massivity in TB patients with different HIV statuses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;(7):17-23. (In Russ.)
11. Zyatikov R.V., Zhuravleva T.S., Shevchuk E.Yu. TB in mental patients: clinical features, approaches to diagnosis and treatment. Clinical observation. *Omsk Journal of Psychiatry*, 2019;21(3):25-31. (In Russ.)
12. Karpina N.L., Dudchenko A.V., Larionova E.E. Characteristics of mycobacterial drug resistance in new pulmonary TB patients during late-stage HIV infection. *CTRI Bulletin*, 2019;(s2):36-37. (In Russ.)
13. TB in adults, 2020. Clinical recommendations. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16\\_1?ysclid=Irtlrg1pc214431374](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1?ysclid=Irtlrg1pc214431374) (Accessed: 25.01.2024).
14. Kuzmina N.V. Characteristics of patients in a specialized department for TB/HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;(8):37-40. (In Russ.)
15. Mishin V.Yu., Mishina A.V. TB and HIV infection: clinical and diagnostic features. *Consilium Medicum. Respiratory Organs Diseases*, 2019;(1): 17-22. (In Russ.)
16. Pantelev A.M. Clinical concept of pathogenesis of TB generalization in HIV-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015;(2):26-30. (In Russ.)
17. The Russian Federation Government resolution no. 715 as of 01.12.2004 (ed. no. 66 as of 31.01.2020): "On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others". (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document/> (Accessed: 14.08.2023).
18. Order no. 124n by RF MoH as of 21.03.2017: "On approval of the procedure and timing of preventive medical examinations of citizens to detect tuberculosis" (ed. as of 19.11.2020 by RF MoH order no. 1235n). (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=381399> (Accessed: 25.01.2024).
19. Order no. 199 by RF MoH as of 05.04.2019: "On approval of the departmental target program "Prevention and control of socially significant infectious diseases". (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document/> (Accessed: 14.08.2023).
20. Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Sokolina I.A. et al. Extrapulmonary localizations of TB in HIV-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(11): 19-25. (In Russ.)
21. The statistics of tuberculosis in Russia in 2023. (In Russ.) Available at: <https://www.zdrav.ru/articles/4293665968-statistika-tuberkuleza-v-rossii-23-m11-29#pz1> (Accessed: 25.01.2024).
22. Federal law of the Russian Federation no. 323-FZ as of 21.11.2011: "The basics of health protection of the citizens in the Russian Federation". (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document/> (Accessed: 14.08.2023).
23. Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. Moscow; Tver, Triada, 2014, 56 p. (In Russ.)
24. Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E. et al. HIV infection and multidrug resistant TB: co-occurrence, treatment effectiveness. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(2):45-51. (In Russ.)
25. Shamanova N.V. Pulmonary TB in schizophrenia patients. *Acta Biomedica Scientifica*, 2011;78(2):123-125. (In Russ.)
26. Shamanova N.V. Social aspects and clinical structure of TB in schizophrenia patients. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2009;(7):183-185. (In Russ.)
27. Alene K.A., Clements A.C., McBryde E.S. et al. Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2018;77:357-367.
28. Antusheva E., Mironuk O., Tarasova I. et al. Outbreak of tuberculosis in a closed setting: views on transmission based on results from molecular and conventional methods. *J of Hospital Infection*, 2016;93:187-190. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.02.015
29. Global tuberculosis report 2023. Geneva, WHO, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <http://apps.who.int/iris> (Accessed: 12.12.2023).
30. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadglign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014;9(1):e82235.
31. Njie G.J., Khan A. Prevalence of tuberculosis and mental disorders comorbidity: A systematic review and meta-analysis. *J of Immigrant and Minority Health*, 2022;24:1550-1556. DOI: 10.1007/s10903-021-01312-6
32. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2021;21(1):1-13.
33. Wang L., Zhang Z., Yan Q. et al. Diagnostic dilemma of pulmonary tuberculosis among adults with severe mental illness in Beijing, China. *BMC Infectious Diseases*, 2017,17:83. DOI: 10.1186/s12879-017-2190-6

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

*Захаров Андрей Владимирович* – д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел фтизиатрии  
Тел.: +7 (499) 748-30-26  
E-mail: Yrzahan@mail.ru

*Демикова Ольга Владимировна* – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник  
Тел.: +7 (499) 169-99-41  
E-mail: demikhova@mail.ru

*Романов Владимир Викторович* – д.м.н., профессор, зав. отделом фтизиатрии,  
главный научный сотрудник  
Тел.: +7 (499) 748-30-26  
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения г. Москвы»  
141504, Московская обл., г. Солнечногорск, ул. Рабухина, д. 7  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

*Базаж Сергей Геннадьевич* – зав. отделением легочного туберкулеза № 10  
ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина ДЗМ»; м.н.с., отдел фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ»  
Тел.: +7 (916) 305-94-28  
E-mail: bazazhi@mail.ru

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

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России  
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

*Эргешов Атаджан Эргешович* – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «ЦНИИТ»;  
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Тел.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: cniit@ctri.ru

### FOR CORRESPONDENCE:

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

*Andrey V. Zakharov*, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Phthiology Department  
Tel.: +7 (499) 748-30-26  
E-mail: Yrzahan@mail.ru

*Olga V. Demikhova*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher  
Tel.: +7 (499) 169-99-41  
E-mail: demikhova@mail.ru

*Vladimir V. Romanov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Phthiology Department,  
Principal Researcher  
Tel.: +7 (499) 748-30-26  
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

A.E. Rabukhin TB Hospital  
7, Rabukhin St., 141504, Solnechnogorsk, Moscow region, Russia

Central TB Research Institute

2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

*Sergey G. Bazazhi*, Head, Pulmonary TB Department no. 10, A.E. Rabukhin TB Hospital; Junior Researcher,  
Phthiology Department, Central TB Research Institute  
Tel.: +7 (916) 305-94-28  
E-mail: bazazhi@mail.ru

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

Russian University of Medicine

4, Dolgorukovskaya St., 127006, Moscow, Russia

*Atadzhan E. Ergeshov*, Corresponding Member of the Russian Academy of Science,  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Central TB Research Institute; Professor,  
Department of Phthiology and Pulmonology, Russian University of Medicine  
Tel.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: cniit@ctri.ru

## ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ЛИЦ С НАЛИЧИЕМ ОСТАТОЧНЫХ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ ДЫХАНИЯ ПО ДАННЫМ КОЖНОЙ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ®

© 2024 г. Стогова Н.А., Панина О.А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия

Поступила 26.06.2023

**Для цитирования:** Стогова Н.А., Панина О.А. Латентная туберкулезная инфекция у лиц с наличием остаточных посттуберкулезных изменений в органах дыхания по данным кожной пробы с препаратом Диаскинтест®. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):24-29. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-24-29>

**Цель исследования:** изучить распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) в органах дыхания и эффективность постановки кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для ее выявления. **Материалы и методы.** В течение 2011–2022 гг. проведен ретроспективный анализ результатов кожной пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – препаратом Диаскинтест® у 181 пациента с ОПТИ в органах дыхания. В исследование не включались лица, состоявшие в бытовом или производственном контакте с больными активным туберкулезом (ТБ), и лица, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). **Результаты.** Установлено, что среди лиц с ОПТИ в органах дыхания ЛТИ определялась в 52,5% случаев. ЛТИ часто определялась у мужчин (56%) молодого возраста (56,3%), перенесших ранее активный ТБ и получавших противотуберкулезную терапию (69%), а также имевших большие остаточные изменения (57,3%). Частота выявления ЛТИ при наличии неактивных ОПТИ в органах дыхания позволяет относить таких пациентов к группе риска реактивации ТБ и требует динамического наблюдения с ежегодным флюорографическим обследованием и исследованием мокроты на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ). **Заключение.** Частое выявление ЛТИ среди лиц с ОПТИ в органах дыхания обосновывает необходимость постановки им кожной пробы с препаратом Диаскинтест® и позволяет относить данную категорию пациентов к группе риска реактивации ТБ, которая требует динамического наблюдения.

**Ключевые слова:** остаточные посттуберкулезные изменения, латентная туберкулезная инфекция, Диаскинтест®.

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-24-29

## LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN INDIVIDUALS WITH RESIDUAL POST-TUBERCULOSIS CHANGES IN THE LUNGS ACCORDING TO THE DIASKINTEST® RESULTS

Stogova N.A., Panina O.A.

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

Submitted as of 26.06.2023

**For citation:** Stogova N.A., Panina N.A. Latent tuberculosis infection in individuals with residual post-tuberculosis changes in the lungs according to the Diaskintest® results. CTRI Bulletin. 2024;8(1):24-29. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-24-29>

**Aim:** to study the prevalence of latent tuberculosis infection (LTI) among individuals with residual post-tuberculosis changes in the lungs and assess the effectiveness of the Diaskintest® for LTI detection. **Materials and methods.** We carried out a retrospective analysis of results of the skin test with recombinant tuberculosis allergen (RTA), i.e. Diaskintest®, in 181 patients (109 men and 72 women) with residual post-tuberculosis changes in the lungs in 2011–2022. The study did not include household or occupational contacts of active TB patients or HIV-infected individuals. **Results.** We established LTI in 52.5% of individuals with residual post-tuberculosis changes in the lungs. LTI was common among young men (56%) with history of active TB and TB treatment (69%), and those with large residual changes (57.3%). The frequency of LTI detection in individuals with inactive residual post-tuberculosis changes in the lungs allowed classifying them as high risk

group for TB recurrence. This group requires dynamic observation including yearly fluorography screening and sputum examination for *M. tuberculosis* detection. **Conclusion.** Frequent detection of LTI among individuals with residual post-tuberculosis changes in the lungs justifies the use of the Diaskintest® during dynamic follow-up of this group, which is predisposed to TB recurrence.

*Keywords:* residual post-tuberculosis changes, latent tuberculosis infection, Diaskintest®.

## ВВЕДЕНИЕ

ЛТИ называют диагностированное с помощью иммунологических тестов инфицирование МБТ без клинико-рентгенологического и бактериологического подтверждения наличия активного ТБ [5]. Известно, что ТБ у лиц 18 лет и старше развивается в большинстве случаев из ЛТИ при воздействии факторов, снижающих иммунитет. О наличии в организме ЛТИ могут свидетельствовать различные иммунологические тесты на ТБ, в том числе и кожная проба с АТР – Диаскинтест® [4]. В мировой литературе довольно широко обсуждается вопрос о целесообразности и эффективности проведения обследования взрослого населения на наличие ЛТИ, превентивное лечение которой должно предупредить переход ЛТИ в активный ТБ и снизить заболеваемость ТБ [8, 10, 12]. Большинство исследователей считает, что тестирование взрослого населения на наличие ЛТИ должно быть нацелено на лиц с клиническим или эпидемиологическим риском развития ТБ [9, 11]. К одной из групп повышенного риска прогрессирования ЛТИ с переходом в активный ТБ относятся лица, имеющие неактивные ОПТИ в различных органах после перенесенного ранее ТБ [1, 4]. Указанные изменения формируются в результате как спонтанно излеченного ТБ, так и после излечения активного ТБ в условиях противотуберкулезных учреждений. Имеются данные, что из всех групп риска наибольшее распространение ЛТИ определяется среди лиц, излеченных от ТБ, и составляет 21,1–22,9%, а выявляемость случаев заболевания среди пациентов с ранее констатированным клиническим излечением ТБ составляет 135,7 на 1000 лиц с ЛТИ [1]. Распространенность ЛТИ среди обследованных лиц из групп риска по ТБ в поликлиниках г. Москвы в 2015–2016 гг. оказалась наибольшей у пациентов с ОПТИ и составила 1,96% [6]. Известно, что заболеваемость ТБ лиц, имеющих ОПТИ, в десятки раз выше, чем неинфицированных лиц [7]. До 2003 г. лица с ОПТИ наблюдались в противотуберкулезных диспансерах (ПТД) по VII группе диспансерного учета с обязательным ежегодным обследованием. Обследование включало флюорографию или рентгенографию, исследование мокроты на МБТ методом бактериоскопии у бывших бакте-

риовыделителей и методом посева у лиц, перенесших в прошлом хронический деструктивный процесс [7]. Причем на диспансерном учете находились лица как с большими, так и с малыми (при наличииотягощающих факторов) остаточными изменениями. Затем пациенты с ОПТИ были переданы под наблюдение учреждений общей лечебной сети, в которых обследованию лиц из данной группы повышенного риска заболевания ТБ или рецидива уделяется недостаточное внимание.

В Воронежской области массовое флюорографическое обследование населения проводится ежегодно [3]. При этом среди впервые выявленных больных ТБ доля лиц, не проходивших флюорографию более 2 лет, составляла в 2019 г. 32,3%, в 2020 г. – 28,1%, в 2021 г. – 42% [2], что свидетельствует о необходимости более пристального внимания к своевременному обследованию лиц из групп риска, в том числе имеющих ОПТИ.

Активное выявление и диспансерное наблюдение лиц с ЛТИ является актуальной проблемой современного здравоохранения. Кроме того, в исследовании изучалась эффективность Диаскинтеста® для выявления ЛТИ.

**Цель исследования:** изучить распространенность ЛТИ у лиц с ОПТИ в органах дыхания и эффективность постановки кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для ее выявления.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование. По архивным историям болезни осуществлен анализ данных иммунологического обследования с помощью кожных проб с препаратом Диаскинтест® у 181 пациента, обследованного в диагностических отделениях Воронежского областного клинического ПТД в течение 2011–2022 гг. с целью уточнения активности туберкулезных изменений в органах дыхания. У 115 из них одновременно на другой руке проводилась проба Манту с 2ТЕ ППД-Л. Постановка и оценка кожных проб Манту и с препаратом Диаскинтест® проводились согласно инструкциям к препаратам. В исследование не включались лица, состоящие в бытовом или производственном контакте с больными активным ТБ, находя-

щиеся под наблюдением ПТД, и лица, инфицированные ВИЧ.

Среди пациентов лиц мужского пола было 109 человек (60,22%), женского – 72 (39,78%), в возрасте от 19 до 95 лет, средний возраст составил  $56,65 \pm 1,14$  года. Среди пациентов было 2 (1,10%) учащихся, 41 (22,65%) неработающий трудоспособного возраста, 43 (23,76%) пациента, имевших постоянное место работы, 82 (45,30%) неработающих пенсионера и 13 (7,18%) инвалидов I–III групп. В стационаре больным проводились стандартные общеклинические и лабораторные обследования, исследование мокроты и промывных вод бронхов на наличие МБТ методами микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды, исследование мокроты на наличие ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, бронхоскопия, УЗИ органов брюшной полости. Обследование пациентов позволило исключить активность

туберкулезных изменений в органах дыхания и трактовать их как ОПТИ, сформировавшиеся в результате спонтанного излечения или лечения активного ТБ. Для определения значения размеров ОПТИ в органах дыхания для выявления ЛТИ ОПТИ подразделяли на малые и большие: единичные (числом до 3) мелкие (размерами до 1 см), плотные и обызвествленные очаги, ограниченный (в пределах 2 сегментов) фиброз рассценивали как малые остаточные изменения, все другие остаточные изменения считались большими.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10. Для сравнения различий данных в двух группах использовали критерий соответствия Пирсона  $\chi^2$ . Для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента. Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . Рассчитывались 95%-ные доверительные интервалы (ДИ).

**Таблица 1.** Результаты кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в зависимости от пола, возраста, способа излечения ТБ и характера остаточных изменений

**Table 1.** The Diaskintest® results association with gender, age, TB treatment method, and the characteristics of residual changes

Группы больных	Результаты кожной пробы с препаратом Диаскинтест® n/%, n = 181					
	положительная проба			отрицательная	средний размер инфильтрата в мм, (95%-ный ДИ)	медиана
	нормергическая	гиперергическая	всего			
Мужчины n = 109	27/24,77	34/31,19	61/55,96	48/44,04	14,85 ± 0,77, (13,32–16,38)	15,00
Женщины n = 72	19/26,39	15/20,83	34/47,22	38/52,78	13,26 ± 1,17, (10,89–15,64)	14,00
Всего n = 181	46/25,41	49/27,07	95/52,49	86/47,51	14,28 ± 0,65, (13,00–15,57)	15,00
Молодой возраст (18–44 года), n = 48	15/31,25	12/25,00	27/56,25	21/43,75	13,74 ± 1,32, (11,02–16,46)	12,00
Средний возраст (45–59 лет), n = 43	7/16,28	12/27,91	19/44,19	24/55,81	16,16 ± 1,64, (12,72–19,59)	15,00
Пожилой и старческий возраст (60–95 лет), n = 90	24/26,67	25/27,77	49/54,44	41/45,56	13,86 ± 0,80, (12,25–15,47)	15,00
Спонтанное излечение ТБ, n = 123	28/22,76	27*/21,96	55*/44,72	68*/55,28	13,65 ± 0,80, (12,04–15,27)	14,00
Клиническое излечение, n = 58	18/31,04	22*/37,93	40*/68,97	18*/31,03	15,15 ± 1,06, (13,00–17,30)	15,00
Малые остаточные изменения, n = 43	12/27,91	4*/9,30	16*/37,21	27*/62,79	11,00 ± 1,22, (8,40–13,60)	10,00
Большие остаточные изменения, n = 138	34/24,64	45*/32,61	79*/57,25	59*/42,75	14,95 ± 0,72, (13,52–16,38)	15,00

\* ( $p < 0,05$ ) различие между группами – спонтанное и клиническое излечение, при малых и больших остаточных изменениях

\* ( $p < 0,05$ ) the difference between the groups – spontaneous or clinical cure, small or large residual changes

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из данных анамнеза было установлено, что ОПТИ у 123 (67,96%; 95% ДИ 60,85–74,32) пациентов сформировались в результате спонтанного излечения ТБ и у 58 (37,57%; 95% ДИ 30,84–44,81) в результате лечения ТБ антибактериальными препаратами в условиях ПТД. Оценка размеров остаточных изменений в органах дыхания показала, что малые остаточные изменения определялись у 43 (23,76%; 95% ДИ 18,15–30,47), большие – у 138 (76,24%; 95% ДИ 69,53–81,85) пациентов. Сомнительных реакций на пробу с Диаскинтестом® у пациентов с ОПТИ не отмечалось. Наличие положительных реакций, свидетельствующих о ЛТИ, среди всех лиц с различным видом ОПТИ установлено у 95 (52,49%; 95% ДИ 45,24–59,64) пациентов (табл. 1).

Установлено, что доля лиц с положительной реакцией на пробу с Диаскинтестом® не зависела от пола пациентов ( $\chi^2 = 1,328$ ,  $p = 0,249$ ) и от возраста. Как у пациентов молодого, так и пожилого возраста доля лиц с ЛТИ была чуть больше половины и составила 56,25 и 54,44% соответственно ( $\chi^2 = 0,041$ ,  $p = 0,839$ ). У лиц среднего возраста доля лиц с положительной реакцией (44,19%) не имела достоверных различий по сравнению с группами лиц молодого ( $\chi^2 = 1,321$ ,  $p = 0,250$ ) и пожилого возраста ( $\chi^2 = 1,225$ ,  $p = 0,268$ ). Анализ показал, что среди состоявшихся ранее на туберкулезном учете и излечившихся в результате противотуберкулезной терапии доля лиц с положительной реакцией на препарат Диаскинтест® была больше, чем у спонтанно излечившихся ( $\chi^2 = 9,294$ ,  $p = 0,002$ ). Причем среди них доля лиц с гиперергической реакцией также была

больше ( $\chi^2 = 5,098$ ,  $p = 0,024$ ), что свидетельствовало о высокой степени сенсibilизации. При больших ОПТИ доля лиц с положительной реакцией на пробу с Диаскинтестом® была больше, чем при малых ( $\chi^2 = 5,278$ ,  $p = 0,022$ ), доля лиц с гиперергической реакцией у них также была больше ( $\chi^2 = 9,020$ ,  $p = 0,003$ ).

Средние размеры кожного инфильтрата на введение препарата Диаскинтест® (табл. 1) не имели достоверных различий в зависимости от пола ( $p > 0,05$ ), возраста ( $p > 0,05$ ) и способа излечения (спонтанное или клиническое) ( $p > 0,05$ ). Однако у лиц, имевших большие остаточные изменения, средний размер кожного инфильтрата превышал таковой у лиц с малыми остаточными изменениями ( $t = 2,79$ ,  $p = 0,006$ ).

Сопоставление результатов пробы с препаратом Диаскинтест® и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л при их одновременной постановке на разных руках показало следующее: ЛТИ определялась у 1 пациента с отрицательной реакцией на пробу Манту, у 1 – с сомнительной, у 55 – с положительной реакцией, и у 2 – с гиперергической (табл. 2).

Таким образом, для выявления ЛТИ среди лиц с ОПТИ использование пробы с препаратом Диаскинтест® является более целесообразным, чем пробы Манту, так как из 88 пациентов с положительной и гиперергической реакциями на пробу Манту ЛТИ определялась у 57 (64,77%) (табл. 2). Кроме того, проба с препаратом Диаскинтест® позволяла выявить лиц с ЛТИ даже при отрицательной и сомнительной реакциях на туберкулин. Проба с АТР (препаратом Диаскинтест®) может быть использована для отбора лиц с ОПТИ, подлежащих диспансерному наблюдению.

**Таблица 2.** Результаты кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в зависимости от реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л  
**Table 2.** The Diaskintest® results association with results of the Mantoux test with 2 TU PPD-L

Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л n = 115	Реакция на кожную пробу с препаратом Диаскинтест® n/%, 95%-ный ДИ			
	положительная проба			отрицательная проба
	нормергическая	гиперергическая	всего	
Отрицательная n = 23	1/4,35 ДИ 0,77–20,99	0	1/4,35 ДИ 0,77–20,99	22/95,65 ДИ 79,01–99,23
Сомнительная n = 4	1/25,0 ДИ 4,56–69,94	0	1/25,0 ДИ 4,56–69,94	3/75,0 ДИ 30,06–95,44
Положительная нормергическая n = 85	33/38,82 ДИ 29,16–49,45	22/25,88 ДИ 17,76–36,09	55/64,71 ДИ 54,12–74,03	30/35,29 ДИ 25,97–45,88
Гиперергическая n = 3	0	2/66,67 ДИ 20,77–93,85	2/66,67 ДИ 20,77–93,85	1/33,33 ДИ 6,15–79,23

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы говорят о наличии высокого риска возникновения активного ТБ у лиц с ЛТИ [4]. Результаты проведенного исследования показали наличие значительной доли пациентов с ЛТИ среди лиц с ОПТИ в органах дыхания, поэтому раннее выявление ЛТИ у данной категории населения с помощью кожной пробы с АТР Диаскинтест® является целесообразным для последующего решения вопроса о необходимости проведения профилактических мероприятий. В связи с этим можно полагать, что в условиях современного снижения общей заболеваемости ТБ и уменьшения численности контингентов, наблюдающихся в ПТД, вполне обоснованным является обеспечение регулярного обследования и наблюдения лиц с ОПТИ этими учреждениями. Требуется обсуждения вопроса о целесообразности возвращения бывшей VII группы диспансерного учета в работу ПТД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛТИ по данным иммунологического теста с АТР (препаратом Диаскинтест®) была определена у значительной доли (52,5%) пациентов с ОПТИ в органах дыхания. Наиболее часто ЛТИ наблюдалась у мужчин (56%) молодого возраста (56,3%), перенесших ранее активный ТБ и получавших противотуберкулезную терапию (69%), а также имевших большие ОПТИ в легких (57,3%). Использование пробы с препаратом Диаскинтест® у пациентов с ОПТИ более целесообразно, чем применение пробы Манту, и может быть использовано для отбора лиц, подлежащих диспансерному наблюдению.

Частое выявление ЛТИ среди лиц с ОПТИ обосновывает необходимость постановки им кожной пробы с препаратом Диаскинтест® и позволяет относить данную категорию пациентов к группе риска реактивации ТБ, которая требует динамического наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е.М., Слогодская Л.В., Белиловский Е.М., Рошупкина О.М. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы, 2012–2016 гг. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(2):10-15. [http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217\\_preview.pdf](http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217_preview.pdf)
2. Иконина И.В., Черванева Г.М. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Воронежской области за 2021 год. Информационное письмо для фтизиатров, терапевтов. Воронеж, 2022, 14 с.

3. Корниенко С.В., Великая О.В., Стогова Н.А., Иконина И.В. Эффективность ежегодного провочного флюорографического обследования населения Воронежской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):40-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-40-44
4. Литвинов В.И. «Дремлющие» микобактерии, dormantные локусы, латентная туберкулезная инфекция. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2016;(2):5-13. [http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/ТВ\\_07-2016.pdf](http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/ТВ_07-2016.pdf)
5. Литвинов В.И. Что такое латентная туберкулезная инфекция: взгляд на проблему. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(2):6-9. [http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217\\_preview.pdf](http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217_preview.pdf)
6. Мохирева Л.В., Солдатенко А.В., Белиловский Е.М. Распространенность латентной туберкулезной инфекции среди взрослого населения из медицинских групп риска по туберкулезу, наблюдаемых в городских поликлиниках ЮЗАО города Москвы. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(2):16-23. [http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217\\_preview.pdf](http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217_preview.pdf)
7. Незлин С.Е., Греймер М.С., Протопопова Н.М. Противотуберкулезный диспансер. М.: Медицина, 1979, 270 с.
8. Barry M. Prevalence of latent tuberculosis infection in the middle east and north Africa: A systematic review. *Pulm Med*, 2021;2021:6680651. DOI: 10.1155/2021/6680651
9. Haas M.K., Belknap R.W. Diagnostic tests for latent tuberculosis infection. *Clin Chest Med*, 2019;40(4):829-837. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.007
10. Harries A.D., Kumar A.M.V., Satyanarayana S. et al. Treatment for latent tuberculosis infection in low- and middle-income countries: progress and challenges with implementation and scale-up. *Expert Rev Respir Med*, 2020;14(2):195-208. DOI: 10.1080/17476348.2020.1694907
11. Mirzazadeh A., Kahn J.G., Haddad M.B. et al. State-level prevalence estimates of latent tuberculosis infection in the United States by medical risk factors, demographic characteristics and nativity. *PLoS One*, 2021;16(4):e0249012. DOI: 10.1371/journal.pone.0249012
12. Parriott A., Kahn J.G., Ashki H. et al. Modeling the impact of recommendations for primary care-based screening for latent tuberculosis infection in California. *Public Health Rep*, 2020;135(1):172-181. DOI: 10.1177/0033354920927845

## REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Slogotskaya L.V., Belilovsky E.M., Roshchupkina O.M. Latent tuberculosis infection in high risk groups among the adult population of Moscow in 2012–2016. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolovaniya*, 2017;(2):10-15. (In Russ.) Available at: [http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217\\_preview.pdf](http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217_preview.pdf)

2. Ikonina I.V., Chervaneva G.M. The epidemic situation of TB in Voronezh region in 2021. The newsletter for phthisiologists and physicians. Voronezh, 2022, 14 p. (In Russ.)
3. Kornienko S.V., Vekilaya O.V., Stogova N.A., Ikonina I.V. Effectiveness of yearly preventive fluorography screening of the population in Voronezh region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(2):40-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-40-44
4. Litvinov V.I. "Sleeping" mycobacteria, dormant loci, latent tuberculosis infection. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya*, 2016;(2):5-13. (In Russ.) Available at: [http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/TB\\_07-2016.pdf](http://tb-journal.ru/wp-content/uploads/2022/08/TB_07-2016.pdf)
5. Litvinov V.I. What is latent TB infection: a view on the problem. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya*, 2017;(2):6-9. Available at: [http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217\\_preview.pdf](http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217_preview.pdf)
6. Mokhireva L.V., Soldatenko A.V., Belilovsky E.M. The prevalence of latent TB infection among adults in the high risk groups for TB followed by polyclinics in the Southeastern Administrative District of Moscow. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya*, 2017;(2):16-23. (In Russ.) Available at: [http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217\\_preview.pdf](http://in-tub.ru/storage/app/media/online-magazine/Tub-0217_preview.pdf)
7. Nezlin S.E., Greimer M.S., Protopopova N.M. The TB dispensary. Moscow, Meditsina, 1979, 270 p. (In Russ.)
8. Barry M. Prevalence of latent tuberculosis infection in the middle east and north Africa: A systematic review. *Pulm Med*, 2021;2021:6680651. DOI: 10.1155/2021/6680651
9. Haas M.K., Belknap R.W. Diagnostic tests for latent tuberculosis infection. *Clin Chest Med*, 2019;40(4):829-837. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.007
10. Harries A.D., Kumar A.M.V., Satyanarayana S. et al. Treatment for latent tuberculosis infection in low- and middle-income countries: progress and challenges with implementation and scale-up. *Expert Rev Respir Med*, 2020;14(2):195-208. DOI: 10.1080/17476348.2020.1694907
11. Mirzazadeh A., Kahn J.G., Haddad M.B. et al. State-level prevalence estimates of latent tuberculosis infection in the United States by medical risk factors, demographic characteristics and nativity. *PLoS One*, 2021;16(4):e0249012. DOI: 10.1371/journal.pone.0249012
12. Parriott A., Kahn J.G., Ashki H. et al. Modeling the impact of recommendations for primary care-based screening for latent tuberculosis infection in California. *Public Health Rep.*, 2020;135(1):172-181. DOI: 10.1177/0033354920927845

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
Дополнительного финансирования работы не было.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России  
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Стогова Наталья Аполлоновна – д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии  
Тел.: +7 (473) 259-38-05  
E-mail: stogova.51@mail.ru

Панина Ольга Алексеевна – к.м.н., ассистент, кафедра фтизиатрии  
Тел.: +7 (473) 259-38-05  
E-mail: mail@vrngmu.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University  
10, Studencheskaya St., 394036, Voronezh, Russia

Natalya A. Stogova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Phthisiology Department  
Tel.: +7 (473) 259-38-05  
E-mail: stogova.51@mail.ru

Olga A. Panina, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Phthisiology Department  
Tel.: +7 (473) 259-38-05  
E-mail: mail@vrngmu.ru

## МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ *Mycobacterium avium* В ИССЛЕДОВАНИИ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ

© 2024 г. Авдиенко В.Г., Бабаян С.С., Егорова А.Д.

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

Поступила 10.11.2023

**Для цитирования:** Авдиенко В.Г., Бабаян С.С., Егорова А.Д. Моноклональные антитела против *Mycobacterium avium* в исследовании микобактериоза легких. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):30-40. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-30-40>

Методом гибридомной технологии получены 15 моноклональных антител (МАТ) против антигенов цельноклеточной суспензии *M. avium*. Охарактеризованы их изоотипы и специфичность по отношению к микобактериальным и бактериальным антигенам. Исследована химическая природа антигенов / антигенной детерминанты, распознаваемой МАТ при обработке антигенов протеиназой К и метапериодатом Na и на экстрактах этанолом и бензолом суспензии *M. avium*. Все МАТ были очищены методом аффинной хроматографии и использованы в гетерологичном непрямом двусайтовом иммуноферментном анализе (ИФА) для исследования диагностических свойств при исследовании IgG-антител сывороток больных туберкулезом (ТБ) легких, микобактериозом легких (МЛ) и здоровых доноров. Представленный метод позволяет индивидуально выявить и учесть неспецифические «естественные» IgG-антитела каждой исследуемой сыворотки (патент на изобретение № 2794855). МАТ 1В11 показали диагностическую специфичность при выявлении микобактериоза – 62,47% и чувствительность – 74,78%, 3Е12 (анти-54кДа) – 88,89% и 52,63%, и 1Н7Г6 – 66,81% и 83,80% соответственно.

**Ключевые слова:** антимиkobактериальные моноклональные антитела, туберкулез легких, микобактериоз, непрямо́й двусайтовый иммуноферментный анализ.

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100251-7 «Исследование иммунологических и иммуногенетических аспектов заболеваний органов дыхания в клинике и эксперименте».

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-30-40

---

## MONOCLONAL ANTIBODIES TO *Mycobacterium avium* IN THE RESEARCH INTO PULMONARY MYCOBACTERIOSIS

Avdienko V.G., Babayan S.S., Egorova A.D.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 10.11.2023

**For citation:** Avdienko V.G., Babayan S.S., Egorova A.D. Monoclonal antibodies to *Mycobacterium avium* in the research into pulmonary mycobacteriosis. CTRI Bulletin. 2024;8(1):30-40. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-30-40>

We used hybridoma technology to obtain 15 monoclonal antibodies (mAbs) to antigens of whole-cell suspension of *M. avium*. The isotypes and specificity of mAbs to mycobacterial and bacterial antigens were characterized. The chemical nature of the antigens/antigenic determinant recognized by the mAbs under treatment with proteinase K and metaperiodate Na and using extracted with ethanol and benzene *M. avium* suspension was investigated. All mAbs were purified by affinity chromatography and used in heterologous indirect two-site ELISA to determine diagnostic properties in the study of IgG antibodies in sera of patients with pulmonary tuberculosis, pulmonary mycobacteriosis or healthy donors. The presented method makes it possible to individually identify and take into account non-specific “natural” IgG antibodies of each serum under study (patent for invention No. 2794855). mAbs 1B11 showed diagnostic specificity in the detection of mycobacteriosis – 62.47% and sensitivity – 74.78%, 3E12 (anti-54kDa) – 88.89% and 52.63%, and 1H7G6 – 66.81% and 83.80%, respectively.

**Keywords:** antimycobacterial monoclonal antibodies, pulmonary tuberculosis, mycobacteriosis, indirect sandwich enzyme linked immunoassay.

The article was prepared under research topic no. 122041100251-7 “Clinical and experimental studies of immunological and immunogenetic aspects of respiratory diseases”.

## ВВЕДЕНИЕ

*Mycobacterium avium* входит в *Mycobacterium avium* complex (MAC), который включает такие микобактерии, как *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimerae* и другие. *Mycobacterium avium* включает четыре подвида: *M. avium*, *M. hominissuis*, *M. paratuberculosis* и *M. silvaticum*, которые патогенны как для человека, так и для животных. Инфекции *M. avium* у людей проявляются в трех различных формах: лимфадените [9], диссеминированной или наиболее распространенной, легочной [23]. *M. avium* subsp. *M. paratuberculosis* (MAP) является возбудителем болезни Johne's (тяжелый гастроэнтерит) у крупного рогатого скота, овец и других жвачных животных. Это заболевание является эндемичным в Соединенных Штатах и представляет собой проблему во всем мире из-за серьезных экономических последствий для молочного скотоводства, а также для козоводства и овцеводства. Подвиды *M. silvaticum* и *M. avium* являются либо патогенами птиц, либо комменсалами окружающей среды [18]. Среди трех изученных подвидов *M. avium* геном *M. paratuberculosis* является относительно замкнутым и стабильным, в то время как геномы *M. hominissuis* и *M. avium* демонстрируют более горизонтальный перенос генов и дополнительные компоненты генома [8].

MAT являются универсальными диагностическими инструментами для выявления различных бактериальных антигенов. Использование MAT для выявления микобактериальных антигенов позволяет создать быстрые и недорогие тесты для выявления как микобактерий туберкулезного комплекса, так и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Одним из давних подходов к дифференциальной диагностике микобактериальных инфекций является использование видоспецифичных MAT. В 1980-х гг. Kolk A. et al. опубликовали целый ряд работ, посвященных этому вопросу [13]. Была создана целая серия моноклональных антител против гликопептидолипидов микобактерий MAC, позволяющих идентифицировать отдельные виды и серотипы *M. avium* и *M. intracellulare* [14]. Применение этих MAT позволяет быстро проводить идентификацию бактерий MAC методами иммунофлюоресценции, липидной ИФА и ИФА с интактными микобактериями. Nishimori et al. описали получение и характеристику серовар-специфичных MAT против гликопептидолипидов *M. intracellulare* сероваров 4,8 и 9 [16]. Были получены MAT против белков микобактерий MAC. Так, MAT против белкового антигена 27 кДа (составляющего до 0,77%

от всего белка ультразвукового дезинтеграта (УЗД) *M. avium*) F108-14, IgG2a и Avi3, IgG1 позволяли различать микобактерии MAC и *M. tuberculosis* complex [4, 12]. Белковый антиген 38–40 кДа *M. intracellulare* и *M. avium* распознавался MAT 6B8, против УЗД *M. intracellulare*. MAT 1E5, как и предыдущие описанные антитела, получены против антигенов *M. intracellulare*, реагировали с эпитопом белка 43 кДа *M. intracellulare* и *M. avium* [15]. Было обнаружено, что MAT (MAB679, R&D Systems) против рекомбинантного белка-хемоаттрактанта моноцитов человека-1 (MCP-1) перекрестно реагируют с белком *M. avium* массой 34 кДа в иммуноблоттинге и ингибируют опосредованный антигенами *M. avium* хемотаксис клеток THP-1 (47%) [19]. Большой цитоплазматический мембранный иммунодоминантный белок с молекулярным весом 31 кДа (аналог Ag85B *M. tuberculosis* complex, который может составлять до 50% всего мембранного белка у микобактерий MAC) распознавался MAT против цельных клеток *M. intracellulare*: F108-9, IgM и F108-18, IgG2b. Оба MAT были широко перекрестны и реагировали практически со всеми видами микобактерий [13]. Используя MAT против Ag85B (MAT AM85B-5 and AM85B-8 реагировали с Ag85B НТМБ; и, наоборот, MAT AM85B-9 специфично связывались с Ag85B *M. tuberculosis* complex [17]), были созданы простые сэндвич-биосенсоры, использующие биослойную интерферометрию для дифференцирования туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий [10].

Особый интерес представляют многочисленные работы, описывающие геном и антигены *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. Так, MAT 17A12 со 100%-ной специфичностью реагировали с белком 25кДа MAP, но не с другими 3 подвидами *M. avium* [5]. MAT, полученные против фибронектин-связывающего антигена Ara (димер 50/60 кДа MAP, аналогичный антиген *M. bovis* – 45/47 кДа), позволяли дифференцировать *M. avium* and *M. tuberculosis* complex, специфично распознавая *M. avium* complex, но не реагировали с *M. bovis* или *M. tuberculosis* [21]. Антиген, богатый аланином и пролином (Ara), основной секреторный адгезин *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* к клеточной поверхности кишечника коров с болезнью Johne's, выявляли с помощью специфического моноклонального антитела против Ara (MAT 6F/9) в иммунопреципитации, вестерн-блоттинг и ИФА [22]. Bannantine J.P. et al., являющиеся ведущими экспертами в научных исследованиях *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, идентифицировали антигены, распознаваемые 14 MAT. Так, MAT 7C8, 9H3, 12E4, 3G5 и 11B8

обнаруживают продукт гена MAP\_3404, кодирующий биотинкарбоксилазную субъединицу ацетил-КоА карбоксилазы, в то время как MAT 7A6, 11F8 и 10C12 обнаруживают шаперон GroEL2 (MAP\_3936), 6C9 обнаруживает флавопротеин, участвующий в переносе электронов (MAP\_3060c), а 14G11 обнаруживает MAP\_3976, липопротеин, фиксирующий липопротеидазу. Также были определены эпитопы для выборки этих МАТ. С помощью метода белковых матриц выяснили, что МАТ 14D4 связывались с продуктом гена MAP\_2698c. Для МАТ 12C9 иммунопреципитацией, масс-спектрометрическим анализом и оптимизацией кодонов был идентифицирован мембранный белок MAP\_4145. Все эти МАТ были использованы для быстрого анализа микобактериальных протеомных препаратов и доступны для исследовательских и диагностических целей [6]. Не были обойдены вниманием МАТ против липоарабиноманнана В (ЛАМ). Так, кроличьи одноцепочечные scFv МАТ против ЛАМ, обладающие высокой чувствительностью (100 пг/мл) и сродством ( $1,16-1,73 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ ) и реагирующие с *M. tuberculosis* H37Rv, *M. bovis* и медленно растущими НТМБ, но не с быстрорастущими НТМБ, были успешно использованы в идентификации изолятов микобактерий. Кроличьи ЛАМ-специфичные scFv МАТ распознали ЛАМ у 96% изолятов *M. tuberculosis* и 90% изолятов *M. avium-intracellulare* [24].

На основании изложенного выше материала можно сделать вывод, что применение МАТ против антигенов НТМБ позволяет создать такие антитела, которые бы позволили дифференцировать заболевания, вызванные туберкулезными и нетуберкулезными микобактериями, и даже отдельные подштаммы *Mycobacterium avium complex*.

**Цель исследования:** создание МАТ против микобактерий *Mycobacterium avium*, пригодных для иммунодиагностики у больных микобактериозами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу выполняли на базе отдела иммунологии ФГБНУ «ЦНИИТ» с использованием образцов сыворотки крови 42 больных ТБ легких (22 – инфилтративным, 10 – фиброзно-кавернозным, 4 – диссеминированным, 4 – с туберкулезом, 1 – очаговым, 1 – ТБ внутригрудных лимфатических узлов), 42 – МЛ (19 – *M. avium*, 12 – *M. intracellulare*, 10 – *M. kansasii* и 1 – *M. abscessus*) и 42 здоровых доноров со станции переливания крови. Все пациенты до включения в исследо-

вание подписывали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено ЛЭК ФГБНУ «ЦНИИТ». Биоматериал всех пациентов для подтверждения ТБ или микобактериоза исследовали методами ВАСТЕС MGIT 960 (BD, США) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). У каждого пациента брали 5 мл цельной венозной крови и выделяли сыворотку.

**Микобактериальные антигены** получали на базе ФГБНУ «ЦНИИТ». В экспериментах применяли лабораторный штамм *M. tuberculosis* H37Rv, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii* и других НТМБ и бактерий из коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ». Микобактерии выращивали в синтетической среде Сотона в течение 28 дней при 37 °С, 3-кратно отмывали в забуференном фосфатами растворе (PBS), ресуспендировали в небольшом объеме PBS, при необходимости в суспензиях определяли концентрацию белка. Культуральные фильтраты стерилизовали через фильтр 0,2 мкм и концентрировали методом ультрафильтрации. УЗД готовили из бактериальной массы на ультразвуковом дезинтеграторе MSE при 300 Вт в течение 30 минут при интенсивном охлаждении. Этанольный экстракт *M. avium* получали по методу, описанному Bannantine J.P. et al. [7].

Для создания МАТ использовали стандартные методики гибридомной технологии. Слияние (гибридизацию) иммунных клеток подколенных лимфоузлов с НАТ-чувствительной миеломой SP2/0 проводили полиэтиленгликолем 1500. Отбор положительных гибридом производили в ИФА на микобактериальных антигенах. Клонирование гибридом вели методом лимитирующих разведений. Клеточные культуры выращивали в 96-луночных планшетах в 5%-ном CO<sub>2</sub> в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (Quee, США) в культуральных средах, содержащих НАТ и НТ, а визуализацию роста проводили с помощью инвертированного микроскопа (Olympus, Япония). Накопление МАТ проводили *in vitro* в виде супернатантов гибридом в 25 и 75 см<sup>2</sup> культуральных флаконах в среде, содержащей 10%-ную фетальную сыворотку, истощенную на сорбентах с белком А и G.

**Иммуносорбентная аффинная хроматография.** Для очистки МАТ применяли иммуноаффинную хроматографию на сефарозе, ковалентно связанной с белками А, G или L. На сорбентах с белками А и G также очищали от IgG сыворотку плода коровы. Супернатанты гибридом или сыворотки пассировали через колонки с соответствующим сорбентом в FPLC. Колонки замывали забуференным фосфатами физраствором (PBS) под контролем оптической плотности раствора на УФ-ячейке при 280 нм до минимальных значений. Элюцию специфически связавшихся

антител проводили хаотропным агентом – 0,3M глицином (pH3,0). Процедуру повторяли после регенерации сорбента PBS. В собранных фракциях иммуноглобулинов доводили pH до физиологических значений и диализовали против PBS в течение ночи при 4 °C.

**Ультрафильтрация.** Концентрирование образцов МАТ и препаратов микобактериальных антигенов осуществляли на ультрафильтрационных ячейках (Amicon, США) диаметром 25 и 76 мм со специальными фильтрами для ультрафильтрации Biomax 10000NMWL, PBGC 02510 и на XM300 PBMK 076 10 (Millipore, США).

Спектр микобактериальных антигенов, распознаваемых МАТ, исследовали методом иммуноблоттинга (Western blotting). Иммуноблоттинг с МАТ проводили согласно стандартной методике Western blot с микобактериальными антигенами, расфракционированными в диск-электрофорезе в 13%-ном полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия при редуцирующих условиях. Перенос белков на PVDF-мембрану осуществляли полусухим методом на Trans-Blot Semi-Dry (BioRad, США). Иммуноферментную реакцию с сыворотками и препаратами МАТ на полосках PVDF-мембраны с фракционированными микобактериальными антигенами проявляли с помощью иммунопероксидазных конъюгатов антител против IgG, IgM, IgA мыши, цветную реакцию получали с помощью 4-хлоронафтола в присутствии 0,03%-ной перекиси водорода. Молекулярную массу распознанных антителами антигенов рассчитывали относительно предокрашенных белков-маркеров с известной молекулярной массой (Bio-Rad, США).

**Иммуноферментный анализ (ИФА)** проводили в нескольких вариантах. Для оценки специфичности МАТ в культуральных фильтратах использовали непрямой вариант ИФА. Для этого на 96-луночные планшеты наносили антигенные препараты микобактерий и бактерий (цельные клетки, культуральный фильтрат, УЗД, этанольные и толуольные экстракты) и инкубировали в течение ночи при +4 °C. Далее, после блокирования «свободных» участков лунок планшета и инкубации с МАТ, проявляли антимишиным иммунопероксидазным конъюгатом (Jackson Imm. Res. Lab., США). Для определения изотипа МАТ использовали анти-изотипические иммунопероксидазные конъюгаты (Jackson Imm. Res. Lab., США). Цветную реакцию получали с помощью тетраметилбензидина (ТМБ) в цитратно-ацетатном буфере (pH5,2) и считывали при 450 нм на спектрофотометре с вертикальным лучом. Химическую природу антигенной детерминанты распознаваемой МАТ исследовали на

модифицированных протеиназой К и метаперидатом Na антигены УЗД *M. avium* также в непрямом ИФА [1]. Еще одну разновидность ИФА – непрямой двусайтовый иммуноферментный анализ (гетерологичный «сэндвич») применяли для выявления антител сыворотки человека против антигенов, распознаваемых МАТ. На планшеты с высоким связыванием (Corning, США) наносили аффинно-очищенные иммуноглобулины МАТ. После инкубации в течение ночи и блокировки 1%-ным раствором гидролизата желатина в PBS-Tween 20 (PBST) и трехкратной отмывки PBST на аффинную подложку наносили культуральный фильтрат 100 мкг/мл *M. tuberculosis* H37Rv или *M. avium* или *M. kansasii* в PBST или только PBST для контроля неспецифического связывания сыворотки больных с аффинной подложкой. После инкубации в течение 2 часов при 37 °C планшеты тщательно отмывали и на лунки с адсорбированным МАТ антигеном и контролем МАТ без антигена (в дубликатах) наносили сыворотки людей в разведении 1 : 100 в PBST, а также калибровочные пробы с известной концентрацией антимишобактериальных IgG человека. После получасовой инкубации и отмывки в планшеты добавляли иммунопероксидазный конъюгат МАТ F5 против IgG человека и инкубировали полчаса при 37 °C [2]. После трехкратной отмывки иммуноферментную реакцию «проявляли». Для этого в 50 мМ цитратно-ацетатном буфере (pH5,2) с 0,035%-ным ТМБ и 0,01%-ным H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> инкубировали 15 мин. при комнатной температуре, реакцию останавливали 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и измеряли OD при 450 нм. Концентрацию связавшихся иммуноглобулинов рассчитывали по калибровочной кривой со стандартами противотуберкулезных антител человека с индивидуальным учетом неспецифического связывания каждой сыворотки в контрольных лунках с аффинной подложкой без антигена.

**Статистический анализ.** Обработку данных проводили в пакете статистического анализа Microsoft Excel стандартными методами оценки вариационных показателей, дающих достоверные различия средних значений между группами по критерию Стьюдента, наличие ассоциаций в изучаемых выборках проводили корреляционным анализом по Спирмену. Диагностические показатели рассчитывали по следующим определениям [20]:

– чувствительность – процент больных с исследуемым заболеванием (ТБ/микобактериоз), у которых тест положительный;

– специфичность – процент больных с заболеваниями, отличными от исследуемых, у которых тест отрицательный.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мышей линии BALB/c иммунизировали цельноклеточной суспензией *M. avium*, спустя восемь месяцев из орбитального венозного синуса глаза забирали кровь и сыворотку проверяли в ИФА на наличие достаточного титра антимиkobактериальных IgG антител. Животные с максимальным ответом в ИФА получали повторную «бустерную» инъекцию. Спустя неделю животных забивали методом цервикальной дислокации, выделяли подколенные и паховые лимфоузлы и отмытые клеточные суспензии из них использовали для гибридизации с миеломой SP2/0. После клонирования продуциру-

ющих положительные МАТ в ИФА-скрининге гибридом их наращивали в культуральных флаконах. Все отобранные гибридомы замораживали при -80 °С. Все полученные МАТ изотипировали и проверяли их специфичность на антигенных препаратах различных микобактерий и других бактерий в ИФА. В результате проведенных гибридизаций на мышах, иммунизированных *M. avium*, были отобраны и накоплены 15 гибридом, их изотип и специфичность сведены в таблице 1.

Для изучения спектра распознаваемых МАТ антигенов проводили иммуноблоттинг с антигенами цельных клеток *M. avium* для изучения спектра распознаваемых ими антигенов (рис. 1).

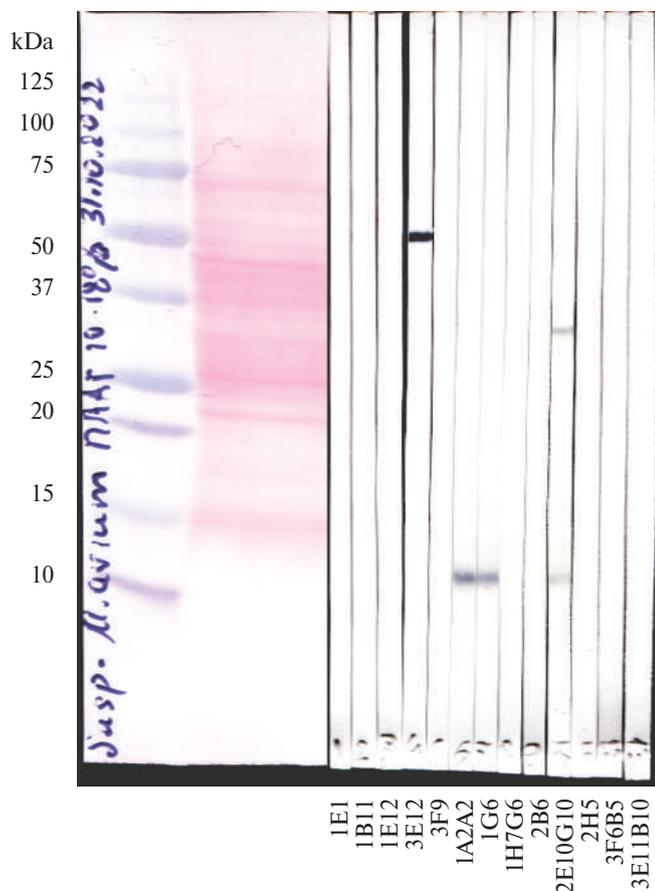
**Таблица 1.** Моноклональные антитела против *M. avium*, их изотип и специфичность по отношению к микобактериальным и бактериальным антигенам (ед. опт. пл.)

**Table 1.** Monoclonal antibodies to *M. avium*, their isotypes and specificity to mycobacterial and bacterial antigens (ODU)

МАТ, наименование	Мол. масса (kDa)	Изотип	Антигены микобактерий и бактерий									
			суспензия цел. кл. <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	суспензия цел. кл. <i>M. avium</i>	УЗД <i>M. intracellulare</i>	УЗД <i>M. scrofulaceum</i>	суспензия цел. кл. <i>M. kansasii</i>	УЗД <i>M. phlei</i>	УЗД <i>M. fortuitum</i>	УЗД <i>M. xenopi</i>	УЗД <i>M. smegmatis</i>	УЗД <i>E. coli</i>
1B11	-	IgG2a, k	0,023	0,278	0,065	0,022	0,055	0,014	0,012	0,024	0,010	0,000
1E1	-	IgG2a, k	0,045	1,115	0,071	0,040	0,029	0,023	0,056	0,038	0,046	0,038
1E12	-	IgG2a, k	0,368	0,376	0,070	0,052	0,093	0,563	0,151	0,040	0,299	0,042
3F9	-	IgG1, k	0,390	0,313	0,541	0,238	0,246	0,208	0,393	0,214	0,355	0,172
3E12	~54кДа	IgG2a, k	0,021	0,230	0,034	0,023	0,023	0,001	0,009	0,007	0,012	0,003
1A2A2	11кДа	IgG2a, l	0,112	0,104	0,387	-	0,041	-	0,158	0,013	0,021	0,025
1G6	11кДа	IgG2a, l	0,268	0,306	0,554	-	0,146	-	0,357	0,079	0,115	0,147
1H7G6	-	IgG2a, k	0,106	0,115	0,104	-	0,086	-	0,101	0,069	0,069	0,103
2B6	-	IgG1, k	0,527	0,754	0,559	-	0,392	-	0,456	0,228	0,322	0,278
2E10G10	30, 11кДа	IgG1, l	0,06	0,067	0,043	-	0,046	-	0,048	0,018	0,028	0,053
2H5	-	IgG1, l	0,142	0,352	0,153	-	0,138	-	0,138	0,071	0,085	0,135
3F6B5	-	IgG2a, k	0,058	0,072	0,064	-	0,059	-	0,049	0,038	0,038	0,058
3E11B10	-	IgG1, l	0,180	0,379	0,330	-	0,268	-	0,275	0,153	0,211	0,309
1B9	-	IgM	0,214	0,276	0,334	0,306	0,333	0,324	0,177	0,318	0,065	0,423
3D9	-	IgM	0,342	0,263	0,371	0,401	0,354	0,226	0,414	0,296	0,071	0,238

МАТ – моноклональные антитела, УЗД – ультразвуковой дезинтеграт

mAbsT – monoclonal antibodies, US – ultrasonic disintegrate



**Рисунок 1.** Иммуноблоттинг моноклональных антител с цельными клетками *M. avium*, фракционированными в ДСН-ПААГ электрофорезе

**Figure 1.** Western blotting of monoclonal antibodies with whole *M. avium* cells fractionated in SDS-PAGE

Как видно из представленных рисунков, МАТ 3E12 распознавали в антигенах с молекулярной массой 54 кДа, 1A2A2 и 1G6–11 кДа и 2E10G10 – дублет, 30 и 11 кДа. Остальные представленные МАТ реагировали либо с конформационными детерминантами, либо с гликопептидолипидами, не разделяющимися в ДСН ПААГ электрофорезе. В таблице 2 представлены результаты связывания МАТ с антигенами *M. avium*, обработанными протеиназой К или периодатом Na.

Эпитопы МАТ 1E1, 1A2A2, 1G6, 2B6 белковой природы, кроме того, в состав антигенной детерминанты входят углеводы (минимальный процент связывания после обработки протеиназой). Антигенная детерминанта 1B11, 3F9, 3E12, 1B9 содержит углеводсодержащий эпитоп, не исключено присутствие мукополисахаридов и белков, что подтверждается чувствительностью распознаваемых антигенов к протеазе. Интересно, что эпитопы МАТ 2B6, 2E10G10, 2H5, 3F6B5, 3E11B10 экранируются маннозо-содержащими полисахара-

**Таблица 2.** Влияние химической модификации антигенов УЗД *M. avium* на связывание МАТ

**Table 2.** The effect of chemical modification of *M. avium* sonicated antigens on mAbs binding

МАТ, наименование	% связывания МАТ с модифицированными антигенами <i>M. avium</i>	
	протеиназа К (1мг/мл)	периодатное окисление (0,1 М Periodat + 0,1 mM NaBH <sub>4</sub> )
1B11	33	33
1E1	4	28
1E12	212	173
3F9	39	31
3E12	49	22
1A2A2	6	78
1G6	18	90
1H7G6	56	94
2B6	14	112
2E10G10	80	133
2H5	85	215
3F6B5	93	157
3E11B10	77	187
1B9	73	69
3D9	117	150

МАТ – моноклональные антитела, УЗД – ультразвуковой дезинтегратор

mAbs – monoclonal antibodies, US – ultrasonic disintegrate

ридами, а для МАТ 1E12 и 3D9 и белком, во всех этих случаях модификация антигенов приводит к увеличению связывания МАТ, что говорит об экранировании распознаваемой антигенной детерминанты.

Для исследования наличия в распознаваемых МАТ антигенах полярных и неполярных липидов были приготовлены этанольный и толуольный экстракты цельноклеточной суспензии *M. avium*. Реакция МАТ с этими антигенами в ИФА приведена в таблице 3.

МАТ 3F9 и 3E12 активно реагируют с исследуемыми экстрактами, что указывает на липидную природу распознаваемой ими антигенной детерминанты, содержащей гидрофильные и гидрофобные липиды. МАТ 1H7G6 распознают антиген, содержащий гидрофильные липиды, хорошо экстрагируемый этанолом, но не бензолом. МАТ 1A2A2, 2E10G10 и 2H5 практически не реагировали с экстрактами, что подтверждает отсутствие липидов в их эпитопах. Остальные МАТ

**Таблица 3.** Процент связывания МАТ с этанольным и толуольным экстрактами суспензии *M. avium* в ИФА

**Table 3.** The percentage of mAbs binding with ethanol and toluene extracts of *M. avium* suspension in ELISA

МАТ, наименование	Этанольный экстракт суспензии <i>M. avium</i> , %	Толуольный экстракт суспензии <i>M. avium</i> , %
1В11	41	53
1Е1	66	16
1Е12	62	38
3F9	321	285
3Е12	362	435
1А2А2	8	12
1G6	20	26
1Н7G6	96	14
2В6	34	52
2Е10G10	6	54
2Н5	2	7
3F6B5	34	71
3Е11В10	16	29

МАТ – моноклональные антитела, ИФА – иммуноферментный анализ

mAbs – monoclonal antibodies, ELISA – enzyme immunoassay

реагировали с обоими экстрактами, подтверждая вовлеченность липидной компоненты в распознаваемые антигены в той или иной степени.

Полученные МАТ обладают различной специфичностью по отношению к *M. avium* и реагируют не только с *M. avium* complex, но и с другими микобактериями и бактериями. Иммуноглобулины полученных МАТ относятся к IgG1, IgG2a подклассам или IgM классу иммуноглобулинов мыши. Преимущественное преобладание МАТ с изотипом IgG2a может говорить о наличии в составе распознаваемой антигенной детерминанты белковой природы сахаридных остатков, что хорошо заметно на МАТ 1Е1, 1А2А2, 1G6, 2В6. Эти же МАТ присутствуют в липидных экстрактах в минимальных количествах в отличие от цельноклеточной суспензии *M. avium*. Эпитопы МАТ 2Е10, 2Н5, 3F6B5 и 3Е11В10 экранированы углеводами маннозной природы, снижающими связывание с ними, сами же распознаваемые ими антигены плохо выделяются при жировой экстракции. Явная липидная природа у антигенов, с которыми реагируют МАТ 3F9 и 3Е12 и 1Н7G6, хотя последние МАТ лучше связываются с гидрофильными липидами.

Большинство МАТ использовали для проведения непрямого двусайтового ИФА. Иммуноглобулины этих МАТ очищали в аффинной хроматографии на сорбентах, ковалентно связанных с белками А, G и L. Очищенные препараты МАТ использовали в качестве аффинной подложки в двусайтовом ИФА, на которую наносили антигены культурального фильтрата *M. avium* или *M. kansasii*. С созданным комплексом МАТ-АГ реагировали антитела исследуемых сывороток. Оценку диагностической эффективности проводили на группах сывороток больных ТБ легких, нетуберкулезными микобактериальными заболеваниями и здоровых доноров (табл. 4) [3].

Сыворотки больных микобактериозами не дифференцировали по возбудителям, вызвавшим заболевание, поскольку МАТ против *M. avium* были перекрестны со многими видами исследованных микобактерий.

При анализе результатов двусайтового ИФА с МАТ сразу следует уточнить, что представленные диагностические показатели не позволяют говорить о полноценной диагностике. Эти значения не укладываются в «золотой стандарт» диагностического теста. Но тем не менее МАТ 1В11, 3Е12 и 1Н7G6 показывают достаточно высокие значения специфичности или чувствительности, что с определенной уверенностью позволяет различить больных ТБ и микобактериозом, а также здоровых доноров и больных. Однако недостаточно высокие значения, к сожалению, резко снижают их диагностический потенциал.

Учет неспецифического связывания улучшает специфичность выявления микобактериоза с большинством МАТ, однако чувствительность определения при этом существенно снижается (табл. 4). По-видимому, это связано с удалением неспецифического компонента «естественных» (natural) перекрестных антител [11]. Количество в сыворотке неспецифических IgG-антител носит индивидуальный характер и может быть высоким как у больных, так и у здоровых доноров. В этой связи интересны МАТ 1Н7G6, которые позволяют получить 66,81% специфичности и 83,80% чувствительности без учета неспецифического связывания. При этом 1Н7G6 показывают широкую перекрестную реактивность с антигенами всех исследованных микобактерий и бактерий. Это несоответствие можно объяснить тем, что в комплексе 1Н7G6-антиген иммуноглобулин этих МАТ связывается/экранирует диагностически неспецифические участки адсорбированного антигена. Диагностическая специфичность МАТ 1В11 и 3Е12 как будто показывает хорошие значения специфичности, однако чувствительность не превышает 74%. В целом же снижение чувстви-

**Таблица 4.** Диагностические показатели антигенов, распознаваемых МАТ в двусайтовом ИФА на сыворотках больных ТБ, нетуберкулезными заболеваниями легких и здоровых доноров, с учетом и без учета неспецифического связывания IgG антител сыворотки

**Table 4.** Diagnostic parameters of antigens recognized by mAbs in “sandwich” ELISA on sera from patients with TB, non-tuberculosis pulmonary diseases and healthy donors considering and not considering nonspecific binding of serum IgG antibodies

МАТ на подложке	С учетом неспецифического связывания IgG антител сыворотки					Без учета неспецифического связывания IgG антител сыворотки				
	истинное преваляирование	предсказательная оценка положительного теста	предсказательная оценка отрицательного теста	специфичность, %	чувствительность, %	истинное преваляирование	предсказательная оценка положительного теста	предсказательная оценка отрицательного теста	специфичность, %	чувствительность, %
1B11	0,333	0,630	0,475	62,47	74,78	0,333	0,721	0,494	54,2	88,58
1E1	0,375	0,640	0,494	88,89	42,11	0,375	0,483	0,573	9,57	71,85
1E12	0,375	0,444	0,532	44,44	31,58	0,375	0,417	0,544	8,18	68,67
3F9	0,333	0,442	0,432	39,07	58,53	0,333	0,744	0,494	56,31	88,67
3E12	0,375	0,667	0,514	88,89	52,63	0,375	0,297	0,507	7,90	59,69
1A2A2	0,333	0,395	0,494	34,15	56,10	0,333	0,286	0,500	28,17	90,19
1G6	0,333	0,357	0,321	70,73	36,59	0,333	0,400	0,481	4,48	59,31
1H7G6	0,333	0,327	0,297	63,41	41,46	0,333	0,660	0,468	66,81	83,80
2B6	0,333	0,364	0,366	68,29	29,27	0,333	0,263	0,160	79,16	30,53
2E10G10	0,333	0,490	0,468	53,66	58,54	0,333	0,511	0,481	35,92	73,36
2H5	0,333	0,645	0,421	78,05	48,78	0,333	0,419	0,850	0,31	86,50
3E11B10	0,333	0,375	0,326	73,17	36,59	0,333	0,070	0,494	0,69	7,80
3F6B5	0,333	0,283	0,375	48,78	31,71	0,333	0,420	0,513	17,12	84,51

МАТ – моноклональные антитела

mAbs – monoclonal antibodies

тельности также можно объяснить тем, что представленные аффинными комплексами МАТ-АГ, незкранированные МАТ моноантигены или мультипротеинные комплексы не обладают, с одной стороны, полноценными диагностическими свойствами, поскольку МАТ частично экранируют специфические участки антигена, а с другой стороны, адсорбированные МАТ антигены могут и не быть достаточно специфичными и чувствительными по своим диагностическим свойствам.

Очевидно, что получаемые результаты зависят от индивидуальных свойств, применяемых МАТ и захватываемых ими антигенов. Это подтверждается тем, что, даже если МАТ направлены против одного АГ, получаемые с ними диагностические показатели различаются довольно

сильно. Это заметно на МАТ 1A2A2 и 1G6 (реагируют с одинаковым антигеном 11 кДа), для которых учет неспецифического связывания приводит к диаметрально различным диагностическим показателям и в конечном итоге не позволяет их использовать для диагностики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом гибридной технологии получены 15 гибридом, продуцирующих МАТ против *M. avium*. При исследовании специфичности связывания с различными микобактериями наиболее интересны оказались МАТ 1B11, 1E1 и 3E12, которые относились к IgG2a изотипу и имели

легкие к-цепи. Эпитоп, распознаваемый этими МАТ, содержал гликопептиды, а МАТ 3Е12, направленные против антигена молекулярной массой 54кДа, имели дополнительно в своем составе полярные и неполярные липиды.

Все полученные МАТ исследованы в двусайтовом ИФА с сыворотками больных ТБ и микобактериозами. Использование МАТ 1Е1 и 3Е12 позволило получить значения диагностической специфичности 88,89%, а для 1В11 – 74,78% чувствительности при учете неспецифического связывания антител. Наибольшая же диагностическая чувствительность была получена для МАТ 1Н7Г6 – 83,80% без учета неспецифического связывания.

Метод непрямого двусайтового ИФА на основе антимикуобактериальных МАТ прост и недорог и требует для постановки только очищенные МАТ и комплексный/неочищенный «грязный» микобактериальный антиген. И как результат дает возможность проводить быстрые серодиагностические исследования для выявления больных ТБ и микобактериозом. При этом учет неспецифического связывания перекрестных «естественных» антител сыворотки позволяет увеличить диагностические показатели. Однако, как и все остальные современные серодиагностические тесты, он может быть только дополнительным исследованием к молекулярно-биологическим и бактериологическим подтверждающим методам.

По представленным исследованиям получен патент на изобретение № 2794855 «Способ диагностики туберкулеза» [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдиенко В.Г., Кондрашов С.Ю., Ляшенко С.М. Анализ специфичности антимикуобактериальных моноклональных антител и химической природы их антигенных детерминант. *Проблемы туберкулеза*. 1996;(1):6-8.
2. Авдиенко В.Г., Кондрашов С.Ю., Куликовская Н.В. и др. Повышение эффективности иммунодиагностики туберкулеза путем применения моноклональных антител против IgG класса иммуноглобулинов человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999;(6):22-35.
3. Авдиенко В.Г., Бабаян С.С., Зайцева А.С., Овчарёва А.В. Патент РФ № 2022101460, 24.01.2022. Способ диагностики туберкулеза. Патент России 2794855. 25.04.2023, Бюл. 12.
4. Abe C., Hirano K., Tomiyama T.J. Simple and rapid identification of the Mycobacterium tuberculosis complex by immunochromatographic assay using anti-MPB64 monoclonal antibodies. *Clin Microbiol*, 1999;37(11):3693-3697. DOI: 10.1128/JCM.37.11.3693-3697.1999
5. Bannantine J.P., Stabel J.R., Lamont E.A. et al. Monoclonal antibodies bind a SNP-sensitive epitope that is present uniquely in Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis. *Front Microbiol*, 2011;2(1):63. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00163
6. Bannantine J.P., Stabel J.R., Lippolis J.D. et al. Membrane and cytoplasmic proteins of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis that bind to novel monoclonal antibodies microorganisms, 2018; 6(4):127. DOI: 10.3390/microorganisms6040127
7. Bannantine J.P., Wadhwa A., Stabel J.R. et al. Characterization of ethanol extracted cell wall components of Mycobacterium avium Subsp. Paratuberculosis. *Vet Sci*, 2019;6(4):88. DOI: 10.3390/vetsci6040088
8. Bannantine J.P., Conde C., Bayles D.O. et al. Genetic diversity among Mycobacterium avium subspecies revealed by analysis of complete genome sequences. *Front Microbiol*, 2020;(11):1701. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01701
9. Christensen J.B., Koeppe J. Mycobacterium avium complex cervical lymphadenitis in an immunocompetent adult. *Clin Vaccine Immunol*, 2010;17(9):1488-1490. DOI: 10.1128/CI.00208-10
10. Chuensirikulchai K., Laopajon W., Phunpae P. et al. Sandwich antibody-based biosensor system for identification of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria. *Immunoassay Immunochem*, 2019;40(6):590-604. DOI: 10.1080/15321819.2019.1659814
11. Dermicik F., Kostka S.L., Tenzer S. et al. Cross-reactive, natural IgG recognizing L. major promote parasite internalization by dendritic cells and promote protective immunity. *J Mol Med (Berl)*, 2022;100(3):451-460. DOI: 10.1007/s00109-021-02137-4
12. Kadival G.C., Chaparas S.D. Production, characterization and species specificity of five monoclonal antibodies to M. tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 1987;(25):76-80. DOI: 10.1128/jcm.25.1.76-80.1987
13. Kolk A.H.J., Evers R., Groothuis D.G. et al. Production and characterization of monoclonal antibodies against specific serotypes of M. avium and the MAIS complex. *Infect Immun*, 1989;57(8):2514-2521. DOI: 10.1128/iai.57.8.2514-2521.1989
14. McNeil M., Tsang A.Y., Brennan P.J. Structure and antigenicity of specific oligosaccharide hapten from the glycopeptidolipid antigen of M. avium serotype 4, the dominant mycobacterium isolated from patients with AIDS. *J Biol Chem*, 1987;(262):2630-2635.
15. Morris S.L., Rouse D.A., Hussong D. et al. Isolation and characterization of recombinant Igt11 bacteriophages expressing four different M. intracellulare antigens. *Inf Immun*, 1990;58(1):17-20. DOI: 10.1128/iai.58.1.17-20.1990
16. Nishimori K., Yugi H., Naiki M. et al. Production and characterization of serovar-specific monoclonal antibodies to serovar 4, 8, and 9 of M. intracellulare. *Infect Immun*, 1987;(55):711-715. DOI: 10.1128/iai.55.3.711-715.1987
17. Phunpae P., Chanwong S., Tayapiwatana Ch. et al. Rapid diagnosis of tuberculosis by identification of Antigen 85 in mycobacterial culture system. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014;78(3):242-248. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.028

18. Ratnatunga C.N., Lutzky V.P., Kupz A. et al. The rise of non-tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. *Front Immunol*, 2020;11:303. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00303
19. Rao S.P., Hayashi T., Catanzaro A. Identification of a chemotactic, MCP-1-like protein from *Mycobacterium avium*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2002;33(2):115-24. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00580.x
20. Smith R.D. Evaluation of diagnostic tests, and use of diagnostic tests. In: *Veterinary clinical epidemiology: A problem-oriented approach*. Ed. by R.D. Smith. Boston, Butterworth-Heinemann, 1995, pp. 31–70.
21. Souza G.S., Rodrigues A.B., Gioffré A. et al. Apa antigen of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis as a target for species-specific immunodetection of the bacteria in infected tissues of cattle with paratuberculosis. *Vet Immunol Immunopathol*, 2011; 143(1-2):75-82. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.06.026
22. Souza G.S., Rodriguez A.B.F., Romano M.I. et al. Identification of the Apa protein secreted by *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis as a novel fecal biomarker for Johne's disease in cattle. *Pathog Dis*, 2018;76(6). DOI: 10.1093/femspd/fty063
23. Tran Q.T., Han X.Y. Subspecies identification and significance of 257 clinical strains of *Mycobacterium avium*. *J Clin Microbiol*, 2014;52(4):1201-1206. DOI: 10.1128/JCM.03399-13
24. Yan Z.H., Zhao B., Pang Y. et al. Generation of mycobacterial lipoarabinomannan-specific monoclonal antibodies and their ability to identify mycobacterium isolates. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021;54(3):437-446. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.005
- um *avium* subspecies paratuberculosis that bind to novel monoclonal antibodies microorganisms, 2018; 6(4):127. DOI: 10.3390/microorganisms6040127
7. Bannantine J.P., Wadhwa A., Stabel J.R. et al. Characterization of ethanol extracted cell wall components of *Mycobacterium avium* Subsp. Paratuberculosis. *Vet Sci*, 2019;6(4):88. DOI: 10.3390/vetsci6040088
8. Bannantine J.P., Conde C., Bayles D.O. et al. Genetic diversity among *Mycobacterium avium* subspecies revealed by analysis of complete genome sequences. *Front Microbiol*, 2020;(11):1701. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01701
9. Christensen J.B., Koeppe J. *Mycobacterium avium* complex cervical lymphadenitis in an immunocompetent adult. *Clin Vaccine Immunol*, 2010;17(9):1488-1490. DOI: 10.1128/CVI.00208-10
10. Chuensirikulchai K., Laopajon W., Phunpae P. et al. Sandwich antibody-based biosensor system for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria. *Immunoassay Immunochem*, 2019;40(6):590-604. DOI: 10.1080/15321819.2019.1659814
11. Dermicik F., Kostka S.L., Tenzer S. et al. Cross-reactive, natural IgG recognizing *L. major* promote parasite internalization by dendritic cells and promote protective immunity. *J Mol Med (Berl)*, 2022;100(3):451-460. DOI: 10.1007/s00109-021-02137-4
12. Kadival G.C., Chaparas S.D. Production, characterization and species specificity of five monoclonal antibodies to *M. tuberculosis*. *J Clin Microbiol*, 1987;(25):76-80. DOI: 10.1128/jcm.25.1.76-80.1987
13. Kolk A.H.J., Evers R., Groothuis D.G. et al. Production and characterization of monoclonal antibodies against specific serotypes of *M. avium* and the MAIS complex. *Infect Immun*, 1989;57(8):2514-2521. DOI: 10.1128/iai.57.8.2514-2521.1989
14. McNeil M., Tsang A.Y., Brennan P.J. Structure and antigenicity of specific oligosaccharide hapten from the glycopeptidolipid antigen of *M. avium* serotype 4, the dominant mycobacterium isolated from patients with AIDS. *J Biol Chem*, 1987;(262):2630-2635.
15. Morris S.L., Rouse D.A., Hussong D. et al. Isolation and characterization of recombinant Igt11 bacteriophages expressing four different *M. intracellulare* antigens. *Inf Immun*, 1990;58(1):17-20. DOI: 10.1128/iai.58.1.17-20.1990
16. Nishimori K., Yugi H., Naiki M. et al. Production and characterization of serovar-specific monoclonal antibodies to serovar 4, 8, and 9 of *M. intracellulare*. *Infect Immun*, 1987;(55):711-715. DOI: 10.1128/iai.55.3.711-715.1987
17. Phunpae P., Chanwong S., Tayapiwatana Ch. et al. Rapid diagnosis of tuberculosis by identification of Antigen 85 in mycobacterial culture system. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014;78(3):242-248. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.028
18. Ratnatunga C.N., Lutzky V.P., Kupz A. et al. The rise of non-tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. *Front Immunol*, 2020;11:303. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00303
19. Rao S.P., Hayashi T., Catanzaro A. Identification of a chemotactic, MCP-1-like protein from *Mycobacterium avium*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2002;33(2):115-24. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00580.x

## REFERENCES

1. Avdienko V.G., Kondrashov S.Yu., Lyashchenko S.M. The analysis of the specificity of antimycobacterial monoclonal antibodies and chemical nature of their antigenic determinants. *Problems of Tuberculosis*, 1996;(1):6-8. (In Russ.)
2. Avdienko V.G., Kondrashov S.Yu., Kulikovskaya N.V. et al. Improving the efficacy of tuberculosis immunodiagnosis using anti-human IgG monoclonal antibodies. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 1999;(6):22-35. (In Russ.)
3. Avdienko V.G., Babayan S.S., Zaitseva A.S., Ovcharova A.V. Patent of the Russian Federation no. 2022101460 as of 24.01.2022. Method for diagnosing tuberculosis. The patent of Russia 2794855 as of 25.04.2023. Bull. 12. (In Russ.)
4. Abe C., Hirano K., Tomiyama T.J. Simple and rapid identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by immunochromatographic assay using anti-MPB64 monoclonal antibodies. *Clin Microbiol*, 1999;37(11):3693-3697. DOI: 10.1128/JCM.37.11.3693-3697.1999
5. Bannantine J.P., Stabel J.R., Lamont E.A. et al. Monoclonal antibodies bind a SNP-sensitive epitope that is present uniquely in *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Front Microbiol*, 2011;2(1):63. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00163
6. Bannantine J.P., Stabel J.R., Lippolis J.D. et al. Membrane and cytoplasmic proteins of *Mycobacteri-*

20. Smith R.D. Evaluation of diagnostic tests, and use of diagnostic tests. In: Veterinary clinical epidemiology: A problem-oriented approach. Ed. by R.D. Smith. Boston, Batterworth-Heinemann, 1995, pp. 31–70.
21. Souza G.S., Rodrigues A.B., Gioffré A. et al. Apa antigen of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis as a target for species-specific immunodetection of the bacteria in infected tissues of cattle with paratuberculosis. *Vet Immunol Immunopathol*, 2011;143(1-2):75-82. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.06.026
22. Souza G.S., Rodriguez A.B.F., Romano M.I. et al. Identification of the Apa protein secreted by Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis as a novel fecal biomarker for Johne's disease in cattle. *Pathog Dis*, 2018;76(6). DOI: 10.1093/femspd/fty063
23. Tran Q.T., Han X.Y. Subspecies identification and significance of 257 clinical strains of *Mycobacterium avium*. *J Clin Microbiol*, 2014;52(4):1201-1206. DOI: 10.1128/JCM.03399-13
24. Yan Z.H., Zhao B., Pang Y. et al. Generation of mycobacterial lipoarabinomannan-specific monoclonal antibodies and their ability to identify mycobacterium isolates. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021;54(3):437-446. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.005

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Авдиенко Вадим Григорьевич – к.м.н., старший научный сотрудник, отдел иммунологии  
Тел.: +7 (499) 780-49-97  
E-mail: vg\_avdienko@mail.ru

Бабаян Сурен Суренович – к.б.н., старший научный сотрудник, отдел иммунологии  
Тел.: +7 (499) 780-49-97  
E-mail: suren.babayan@mail.ru

Егорова Анна Дмитриевна – врач-пульмонолог, фтизиатр, консультативное отделение,  
Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания  
Тел.: +7 (499) 169-99-76  
E-mail: ade2020@internet.ru

### FOR CORRESPONDENCE:

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

Vadim G. Avdienko, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Immunology Department  
Tel.: +7 (499) 780-49-97  
E-mail: vg\_avdienko@mail.ru

Suren S. Babayan, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Immunology Department  
Tel.: +7 (499) 780-49-97  
E-mail: suren.babayan@mail.ru

Anna D. Egorova, Pulmonologist, Phthisiologist, Consultation Department, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation  
Tel.: +7 (499) 169-99-76  
E-mail: ade2020@internet.ru

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРЕ-ШЛУ И ШЛУ *M. tuberculosis* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© 2024 г. Полякова А.С.<sup>1</sup>, Алиев В.К.<sup>1</sup>, Комиссарова О.Г.<sup>1, 2</sup>, Захаров А.В.<sup>1</sup>, Романов В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФGAOУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 31.05.2023

**Для цитирования:** Полякова А.С., Алиев В.К., Комиссарова О.Г., Захаров А.В., Романов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с пре-ШЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis* с использованием различных способов введения противотуберкулезных препаратов. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):41-49. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-41-49>

**Цель исследования:** оценить эффективность лечения больных туберкулезом (ТБ) легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) и пре-ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) с использованием парентеральных форм противотуберкулезных препаратов (ПТП) в схеме химиотерапии (ХТ). **Материалы и методы.** Было проведено проспективное открытое когортное исследование 143 больных ТБ органов дыхания, находившихся в клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от пути введения ПТП. Основная группа – 74 больных, которым в составе противотуберкулезной ХТ были назначены парентеральные формы ПТП до получения отрицательного посева мокроты на МБТ с последующим переходом на пероральные формы. Парентерально назначали ПТП при выраженном интоксикационном синдроме, большой распространенности туберкулезного процесса, пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Контрольная группа состояла из 69 больных, принимавших полностью пероральный режим противотуберкулезной ХТ. Пероральный режим был также назначен больным с проблемами венозного доступа. **Результаты.** По данным проведенного исследования, у пациентов основной группы к третьему месяцу лечения отмечалось достоверно более быстрое прекращение бактериовыделения, чем в контрольной. По закрытию полостей распада эффективность лечения в обеих группах достоверно не различалась. **Заключение.** Использование внутривенных форм ПТП способствует более быстрому прекращению бактериовыделения, что дает возможность в более короткие сроки выписать пациента на амбулаторное лечение или провести хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** туберкулез, инъекционные формы противотуберкулезных препаратов, пре-ШЛУ, ШЛУ, режимы химиотерапии.

Статья подготовлена в рамках выполнения НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100206-7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-41-49

## EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PRE-XDR OR XDR PULMONARY TUBERCULOSIS USING VARIOUS METHODS OF DRUG ADMINISTRATION

Polyakova A.S.<sup>1</sup>, Aliev V.K.<sup>1</sup>, Komissarova O.G.<sup>1, 2</sup>, Zakharov A.V.<sup>1</sup>, Romanov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central TB Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 31.05.2023

**For citation:** Polyakova A.S., Aliev V.K., Komissarova O.G., Zakharov A.V., Romanov V.V. Effectiveness of treatment of patients with pre-XDR or XDR pulmonary tuberculosis using various methods of drug administration. CTRLI Bulletin. 2024;8(1):41-49. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-41-49>

**Aim:** to evaluate effectiveness of treatment of patients with extensively drug resistant (XDR) or pre-extensively drug resistant (pre-XDR) pulmonary TB using parenteral administration of TB drugs. **Materials and methods.** We carried out a prospective open cohort study of 143 patients with pulmonary TB hospitalized in 2022. The patients were divided into two groups according to the route of drug administration. The main group consisted of 74 patients, who received parenteral TB drugs before sputum conversion followed by oral drug administration. Parenteral drug administration was indicated to patients with severe intoxication syndrome, advanced TB process, or concomitant gastrointestinal diseases. The control group consisted of 69 patients, who received all TB drugs orally. Oral drug administration was also indicated to patients with difficult venous access. **Results.** Sputum conversion was observed by the third month of treatment much faster in the main group than in the control group. Treatment effectiveness by cavity closure did not differ between the groups. **Conclusion.** Intravenous administration of TB drugs contributes to rapid sputum conversion, which allows earlier patient discharge from hospital or surgical treatment.

*Keywords:* tuberculosis, injectable forms of TB drugs, pre-XDR, XDR, chemotherapy regimens.

The article was prepared under research topic no. 122041100206-7 "Innovative approaches to organization of medical care, diagnosis and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities".

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно отмечается рост числа больных лекарственно-устойчивым (ЛУ) ТБ. По данным ВОЗ, в мире в 2021 г. было зарегистрировано 450 000 случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что на 3% больше, чем в 2020 г. [4]. В Российской Федерации распространенность МЛУ ТБ в 2021 г. составила 16,4 случая на 100 000 населения, из которых доля пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ составила 22,3%.

Больные с ЛУ ТБ легких вынуждены длительное время находиться на лечении в стационаре по причине обширного туберкулезного процесса и длительного сохранения бактериовыделения. В этой связи актуальной является модификация режимов противотуберкулезной ХТ для более быстрого перевода больного на амбулаторное лечение.

Применение инъекционных ПТП помогает добиться ликвидации клинической симптоматики, прекращения бактериовыделения и уменьшения/закрытия полостей распада в более короткие сроки, что позволяет сократить сроки стационарного лечения.

В настоящее время в мире признан актуальным переход с парентерального введения ПТП на пероральный как для больных с лекарственно-чувствительным ТБ, так и для больных с ЛУ ТБ [5]. Применение только пероральных препаратов подходит больным с ограниченным неосложненным туберкулезным процессом и сохраненной лекарственной чувствительностью к большому спектру ПТП, проходящим лечение в амбулаторных условиях. У пероральных форм ПТП есть свои плюсы и свои минусы. Самый главный плюс – это удобство применения, что улучшает качество жизни больных ТБ и является оптимальным в амбулаторных условиях. Важным фактором также является меньшая стоимость данных пре-

паратов. К минусам относится возможное снижение среднесуточной концентрации антибактериальных препаратов в плазме крови, что может не дать достаточного лечебного эффекта у больных с выраженными признаками интоксикационного синдрома и распространенным туберкулезным процессом [2]. Больные с ШЛУ/пре-ШЛУ ТБ зачастую имеют распространенный деструктивный процесс в легких, обильное бактериовыделение, и тактика ведения данной категории больных, вероятно, должна быть иная.

Известно множество факторов, нарушающих метаболизм и фармакокинетику ПТП: гипоальбуминемия при недостаточном питании, выраженном интоксикационном синдроме, заболеваниях печени и почек; кахексия при ТБ; сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе вызванные побочными реакциями на ПТП; пожилой возраст, алкоголизм, гипертиреоз, сахарный диабет, амилоидоз, ТБ центральной нервной системы [4].

Сильные стороны использования внутривенных инфузий ПТП – создание максимальной их концентрации в плазме крови и очагах инфекции, меньшее количество побочных реакций со стороны ЖКТ, повышение приверженности больного к лечению [1].

Слабые стороны – при длительном внутривенном введении возможно развитие сосудистых осложнений, парентеральных инфекций, кроме того, возникает необходимость нахождения в больнице или регулярного посещения дневного стационара, что может привести к снижению качества жизни больного и, соответственно, приверженности к лечению [1].

Таким образом, несмотря на устойчивую тенденцию к отказу от парентерально вводимых ПТП в режимах противотуберкулезной ХТ, существует определенный контингент боль-

ных ТБ, для которых применение парентерального введения лекарств позволит ускорить позитивную динамику процесса, сократить сроки нахождения в стационаре и в итоге повысить эффективность лечения.

**Цель исследования:** оценить эффективность лечения больных ТБ легких с пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ с использованием парентеральных форм ПТП в схеме противотуберкулезной ХТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное открытое когортное исследование 143 больных ТБ органов дыхания, находившихся в клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г.

У всех больных изучали медицинскую документацию, собирали анамнез заболевания и жизни, особое внимание уделялось наличию жалоб. Физикальное обследование проводили при первичном осмотре и регулярно в течение всего периода лечения в стационаре. Обследование включало клинические и биохимические анализы крови с определением показателей функционального состояния печени и почек, лучевые методы обследования: обзорную рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки, а также электрокардиографию (ЭКГ). Всем больным при поступлении в стационар и далее ежемесячно проводилось микробиологическое исследование мокроты методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие питательные среды в анализаторе ВАСТЕС MGIT 960 и полимеразной цепной реакции для выявления ДНК МБТ.

Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от пути введения ПТП. Основная группа, 74 больных, которым в составе противотуберкулезной ХТ были назначены парентеральные формы ПТП до получения отрицательного посева мокроты на МБТ с последующим переходом на пероральные формы. Внутривенно назначали ПТП при выраженном интоксикационном синдроме, большой распространенности туберкулезного процесса, пациентам с заболеваниями ЖКТ. Контрольная группа состояла из 69 больных, принимавших полностью пероральный режим противотуберкулезной ХТ. Пероральный режим был также назначен больным с проблемами венозного доступа.

Внутривенно назначали линезолид в дозе 600 мг/сут, фторхинолоны – левофлоксацин (в дозе, соответствующей массе тела больного) или моксифлоксацин 400 мг/сут. Аминогликози-

ды (амикацин в дозе, соответствующей массе тела) или полипептид капреомидин в дозе, соответствующей массе тела, назначали внутривенно или внутримышечно. Указанные препараты назначали однократно утром. Также больным с ШЛУ МБТ назначали меропенем в дозе 1 г × 2 раза в день внутривенно.

Схемы лечения были сопоставимы, в обеих группах все больные получали следующие ПТП: линезолид, бедаквилин, фторхинолоны, пипразинамид, циклосерин. Одному больному из основной группы и одному больному из контрольной группы в схему лечения был добавлен деламаид в связи с устойчивостью МБТ к линезолиду и бедаквилину.

Женщин было больше как в основной – 67,6% (50 из 74), так и контрольной группе – 58% (40 из 69). Мужчин в основной группе было 32,4, а в контрольной – 42%. Гендерный состав в группах не различался. Возраст больных в обеих группах варьировал от 18 до 60 лет и в среднем составил  $39,9 \pm 0,33$  года.

Сопутствующая патология была выявлена у 75,7% больных основной группы, в контрольной – у 62,3% ( $p > 0,05$ ). Сопутствующая патология в обеих группах преобладала среди больных старше 40 лет. В основной группе сахарный диабет I типа наблюдался у 2,7% (2 из 74) больных, сахарный диабет II типа – у 16,2 (12 из 74) больных. В контрольной группе сахарный диабет I типа наблюдался у 5,8% (4 из 69) больных, сахарный диабет II типа – у 7,2% (5 из 69) больных ( $p > 0,05$ ). Хронический вирусный гепатит С был выявлен у 4,1% (3 из 74) больных основной группы и у 8,7% (6 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Сердечно-сосудистые заболевания в основной группе были у 14,9% (11 из 74) больных, в контрольной группе – у 14,5% (10 из 69) ( $p > 0,05$ ). Хроническая обструктивная болезнь легких была диагностирована у 5,4% (4 из 74) больных основной группы и у 2,9% (2 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Заболевания ЖКТ преобладали в основной группе и составили 32,4% (24 из 74), в контрольной – 14,5% (10 из 69) ( $p < 0,05$ ).

Анализ клинических симптомов показал, что субфебрильная температура наблюдалась у 13,5% (10 из 74) больных основной группы и у 7,2% (5 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ), лейкоцитоз и повышение СОЭ – у 29,7% (22 из 74) больных основной группы и у 13% (9 из 69) больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ), лимфопения – у 12,2% (9 из 74) больных основной группы и у 8,7% (6 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Кашель с мокротой наблюдался у 60,8% (45 из 74) больных

основной группы и у 46,4% (32 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Лабораторные признаки интоксикационного синдрома (лейкоцитоз и повышение СОЭ) преобладали в основной группе.

В основной группе преобладали впервые выявленные и ранее леченные больные (табл. 1).

**Таблица 1.** Впервые выявленные и ранее леченные больные в группах исследования

**Table 1.** New and retreatment cases in the studied groups

Симптомы	Основная группа (n = 74)		Контрольная группа (n = 69)		p
	абс.	%	абс.	%	
Впервые выявленные	38	51,3	18	26,1	< 0,05
Ранее леченные	29	39,2	48	69,5	< 0,05
Рецидивы	7	9,5	3	4,3	> 0,05

При анализе структуры клинических форм ТБ легких (табл. 2) было установлено, что в обеих группах преобладали больные фиброзно-кавернозным ТБ легких – 33,8% в основной и 43,5% в контрольной группе. Больных с инфильтративным ТБ в основной группе было больше (27%) по сравнению с 21,7% в контрольной группе. Другие клинические формы встречались реже. При анализе структуры клинических форм различия между группами выявлены не были ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2.** Распределение больных по клиническим формам туберкулеза

**Table 2.** Clinical forms of TB in the studied groups

Клинические формы ТБ	Основная группа (n = 74)		Контрольная группа (n = 69)		p
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный	20	27,0	15	21,7	> 0,05
Фиброзно-кавернозный	25	33,8	30	43,5	> 0,05
Кавернозный	11	14,9	11	15,9	> 0,05
Цирротический	5	6,8	1	1,4	> 0,05
Туберкулема	3	4,1	4	5,8	> 0,05
Диссеминированный	7	9,5	2	2,9	> 0,05
Очаговый	3	4,1	6	8,7	> 0,05

ТБ – туберкулез

TB – tuberculosis

При оценке распространенности туберкулезного процесса поражение одного легкого в основной группе наблюдалось у 40,5% (30 из 74) больных, а в контрольной – у 33,3% (23 из 69) ( $p > 0,05$ ), в пределах одной доли – соответственно у 31,1% (23 из 74) и 43,5% (30 из 69) больных ( $p > 0,05$ ), поражение обоих легких наблюдалось в основной группе у 28,4% (21 из 74), в контрольной – у 23,2% (16 из 69) ( $p > 0,05$ ).

Полости распада в легких визуализировались у 66,2% (49 из 74) пациентов основной группы и у 65,2% (45 из 69) контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Осложнение заболевания в виде ТБ бронхов наблюдалось в 14,9% (11 из 74) случаев в основной группе и 11,6% (8 из 69) в контрольной ( $p > 0,05$ ).

По данным микробиологического исследования мокроты и бронхоальвеолярного смыва методом люминесцентной микроскопии и посева, бактериовыделение наблюдалось у 96% (71 из 74) больных основной и у 100% больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Все больные, по данным исследования лекарственной чувствительности, как в основной, так и в контрольной группах были с пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ (согласно новым дефинициям) [3]. В основной группе больных с пре-ШЛУ МБТ было 96% (71 из 74), с ШЛУ МБТ – 4,1% (3 из 74), из которых лишь у 1 человека была лекарственная устойчивость МБТ как к линезолиду, так и к бедаквилину. В контрольной группе пре-ШЛУ МБТ было у 94,2% (65 из 69) больных, ШЛУ МБТ – у 5,8% (4 из 69) больных, и у 1 пациента была ЛУ к линезолиду и бедаквилину.

Результаты обрабатывались при помощи статистического пакета программ с применением непараметрических методов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

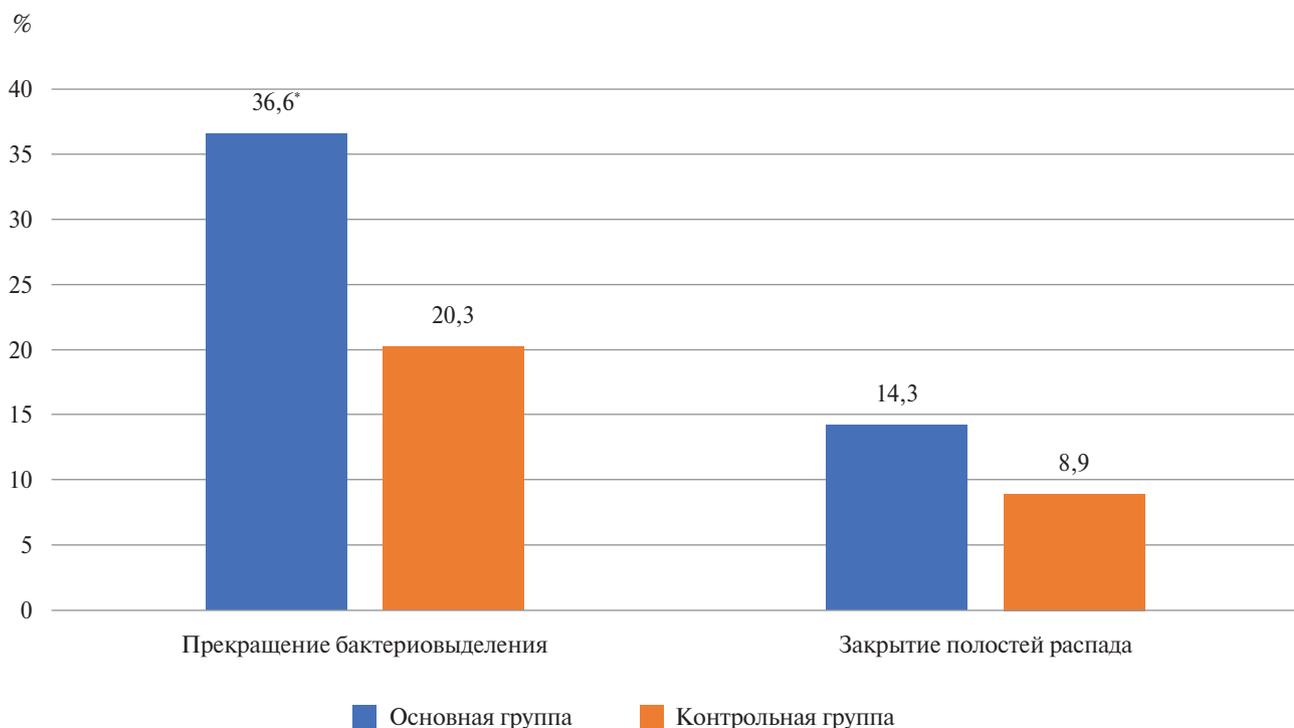
К 3-му месяцу лечения в обеих группах у больных наблюдалась положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, устранения интоксикационного синдрома и бронхолегочной симптоматики (табл. 3).

По данным посева, в основной группе через 3 месяца лечения прекращение бактериовыделения наблюдалось у достоверно большего числа больных – 36,6% (26 из 71), чем в контрольной группе – 20,3% (14 из 69) ( $p < 0,05$ ). Надо отметить, что у 23 больных (32,4%) основной группы бактериовыделение, по данным люминесцентной микроскопии, прекратилось ко 2-му месяцу лечения, а в контрольной группе – только у 8 человек (11,6%) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

**Таблица 3.** Динамика клинико-лабораторных симптомов через 3 месяца лечения

**Table 3.** The dynamics of clinical and laboratory symptoms after 3 months of treatment

Симптомы	Этап лечения	Основная группа (n = 74)		Контрольная группа (n = 69)		p
		абс.	%	абс.	%	
Гипертермия	До лечения	10	13,5	5	7,2	> 0,05
	Через 3 месяца	0	0	0	0	> 0,05
	p	< 0,01		< 0,05		
Лейкоцитоз, повышение СОЭ	До лечения	22	29,7	9	13	< 0,05
	Через 3 месяца	8	10,8	7	10,1	> 0,05
	p	< 0,001		< 0,05		
Лимфопения	До лечения	9	12,2	6	8,7	> 0,05
	Через 3 месяца	2	2,7	2	2,9	> 0,05
	p	< 0,01		< 0,05		
Кашель с мокротой	До лечения	45	60,8	32	46,4	> 0,05
	Через 3 месяца	26	35,1	23	33,3	> 0,05
	p	< 0,001		< 0,05		

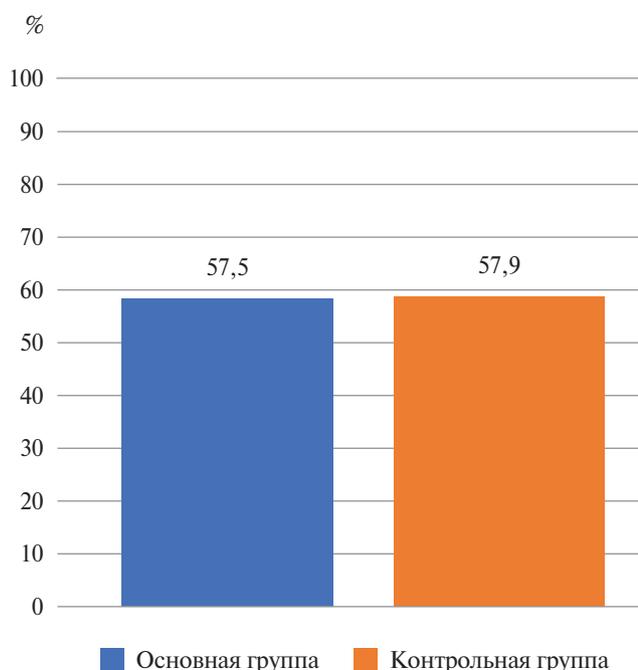


**Рисунок 1.** Частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада к 3-му месяцу лечения в обеих группах

\* – p < 0,05

**Figure 1.** The frequency of sputum conversion and cavity closure by the 3<sup>rd</sup> month of treatment in both groups

\* – p < 0.05



**Рисунок 2.** Частота НПР у пациентов после 3 месяцев лечения в обеих группах

НПР – нежелательные побочные реакции

**Figure 2.** The frequency of adverse reactions after 3 months of treatment in both groups

ADRs – unwanted adverse reactions

Закрытие полостей распада в основной группе к 3-му месяцу лечения наблюдалось несколько чаще – у 14,3% (7 из 49) больных основной группы и у 8,9% (4 из 45) в контрольной (рис. 1), – но различие было недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Нежелательные побочные реакции (НПР) на ПТП к 3-му месяцу терапии наблюдались в обеих группах с одинаковой частотой. Так, артралгия была у 6,8% (5 из 74) больных основной и у 2,9% (2 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ), эозинофилия наблюдалась в 13,5% (10 из 74) в основной и 13% (9 из 69) в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Диарея наблюдалась только у больных в контрольной группе – 4,3% (3 из 69). Удлинение интервала Qtc происходило только у больных основной группы – 5,4% (4/74). Полинейропатия наблюдалась в обеих группах – у 6,8% (5 из 74) больных основной группы и у 7,2% (5 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). У одного больного основной группы с учетом тотальной ЛУ МБТ проводилось лечение линезолидом в дозе 1200 мг, в условиях приема которого наблюдалась выраженная полинейропатия, в связи с чем препарат был отменен. Ототоксичность наблюдалась у 14,9% (11 из 74) больных основной группы, у пациентов контрольной группы данной нежелательной

реакции не было ( $p < 0,05$ ). Тошнота на фоне приема препаратов чаще возникала у больных контрольной группы – 34,8% (24 из 69), чем у больных основной группы – 18,9% (14 из 74) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у 55,4% (41 из 74) больных основной группы отмечались НПР, причем у 10,8% (8 из 74) больных более одной. В контрольной группе НПР развивались у 58% (40 из 69) больных, причем у 2,9% (3 из 69) больных – более одной ( $p > 0,05$ ).

Анализ причин развития НПР показал, что в основной группе чаще наблюдались артралгии, вероятно связанные с приемом пиразинамида и внутривенным введением фторхинолонов. Ототоксические НПР также достоверно чаще наблюдались в основной группе и были ассоциированы с длительным применением аминогликозидов (более 3 месяцев). Симптомы, связанные с нарушением функции ЖКТ, наблюдались чаще в контрольной группе (рис. 2).

Спустя 3 месяца лечения 16,2% (12 из 74) больным основной и 17,4% (12 из 69) больным контрольной группы к лечению был добавлен искусственный пневмоперитонеум.

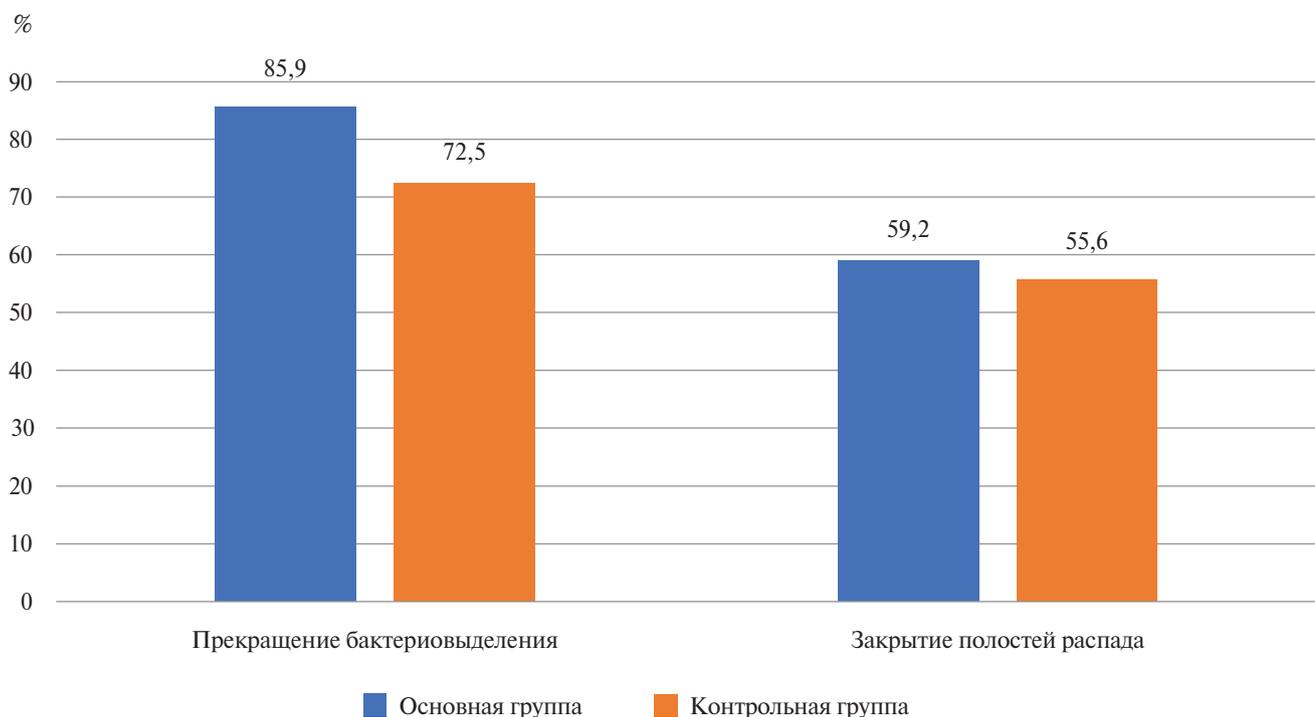
Из основной группы 3 (4,1%) больных в связи с выраженной положительной динамикой процесса, а также необходимостью отмены аминогликозидов из-за угрозы ототоксичности к 3-му месяцу лечения были переведены на пероральный прием ПТП.

К 6-му месяцу лечения прекращение бактериовыделения, определенное методом посева, у больных основной группы достигло 85,9% (61 из 71), в группе контроля наблюдалась менее выраженная динамика по прекращению бактериовыделения – 72,5% (50 из 69) ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Закрытие полостей распада в легких к 6-му месяцу лечения отмечалось у 59,2% (29 из 49) больных основной группы и 55,6% (25 из 45) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Среди НПР на ПТП тошнота и рвота к 6-му месяцу лечения имелись чаще у 20,3% (14 из 69) больных контрольной группы, причем у 10,1% (7 из 69) больных они были ассоциированы с повышением печеночных аминотрансфераз. В основной группе такие жалобы возникали лишь у 4,1% пациентов (3 из 74) ( $p < 0,05$ ). Артралгии, вероятно связанные с приемом пиразинамида, у больных обеих групп наблюдения возникали в сопоставимом числе случаев – у 20,3% (15 из 74) больных основной и 21,7% (15 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Эозинофилию крови наблюдали в обеих группах: 5,4% (4 из 74) в основной и 4,3% (3 из 69) в контрольной ( $p > 0,05$ ). Диарея также наблю-



**Рисунок 3.** Частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада после 6 месяцев лечения в обеих группах

**Figure 3.** The frequency of sputum conversion and cavity closure after 6 months of treatment in both groups

далась в обеих группах: у 4,1% (3 из 74) и 2,9% (2 из 69) больных соответственно ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе случаи диареи были связаны с развитием антибиотик-ассоциированного колита. Больным отменяли противотуберкулезную ХТ, проводили лечение колита.

Удлинение интервала Qtc, по данным ЭКГ, к 6-му месяцу лечения в основной группе отмечено у 1 пациента (1,4%), у 2 (2,9%) – в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

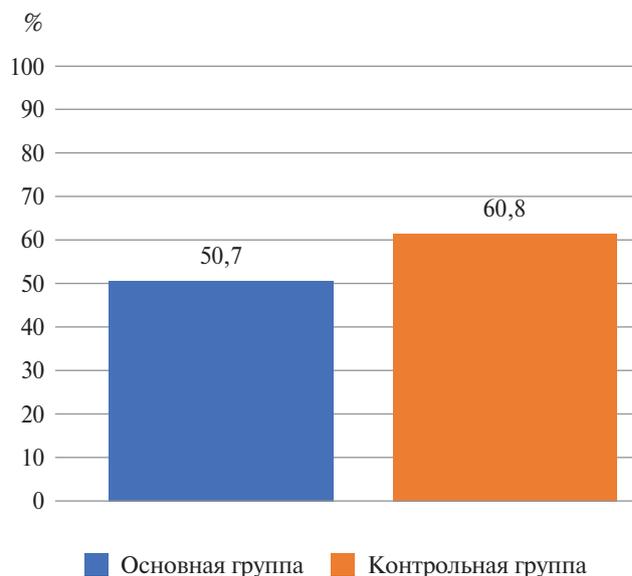
Симптомы полинейропатии наблюдались у 9,5% (7 из 74) больных основной группы и у 7,2% (5 из 69) больных контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Ототоксичность в связи с применением аминогликозидов и полипептидов среди больных основной группы наблюдалась достоверно чаще – у 9,5% (7 из 74), – чем у больных в группе контроля – 2,9% (2 из 69) ( $p < 0,05$ ).

НПР (кроме антибиотик-ассоциированной диареи и ототоксичности), как правило, не требовали отмены противотуберкулезной ХТ. Проводились коррекция схемы ХТ и симптоматическое лечение.

Частота НПР к 6-му месяцу лечения в основной группе была у 48,6% (36 из 74) больных, причем у 5,4% (4 из 74) больных наблюдалось несколько побочных реакций, а в контрольной группе из 60,9% (42 из 69) больных с НПР у 4,3% (3 из 69) больных их также было несколько.

Таким образом, к 6-му месяцу лечения НПР наблюдались несколько чаще в группе пациентов, принимающих полностью таблетированный режим противотуберкулезной ХТ ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).



**Рисунок 4.** Частота развития НПР после 6 месяцев лечения в группах сравнения

НПР – нежелательные побочные реакции

**Figure 4.** The frequency of adverse reactions after 6 months of treatment in the studied groups  
ADRs – unwanted adverse reactions

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из результатов проведенного исследования следует, что прием пероральных режимов противотуберкулезной ХТ в течение 6 месяцев по эффективности не уступает режимам с применением парентеральных форм препаратов. В то же время применение режимов противотуберкулезной ХТ с включением парентеральных форм помогает добиться более быстрого (к 3 месяцам) прекращения бактериовыделения, что позволяет сократить длительность стационарного лечения, перевести пациента на амбулаторный этап или провести хирургическое лечение на ранних этапах.

Парентеральные ПТП могут быть препаратами выбора у пациентов с заболеваниями ЖКТ в фазе обострения, при тяжелом состоянии больного, выраженном интоксикационном синдроме, необходимости более быстрого достижения лечебного эффекта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Проблема комплаентности пациентов с респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2019;(15):63-69. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-63-69
2. Крылов Ю.Ф. Фармакология, под ред. Крылова Ю.Ф. и Бобырева В.М. М.: 1999, 350 с.

3. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2) (дата обращения: 10.05.2023).
4. WHO Global tuberculosis report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (Accessed: 10.05.2023).
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (Accessed: 10.05.2023).

## REFERENCES

1. Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. The problem of compliance of patients with respiratory infections. *Meditinskiy sovet*, 2019;(15):63-69. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-63-69
2. Krylov Yu.F. Pharmacology. Ed. By Krylov Yu.F., Bobyrev V.M. Moscow, 1999, 350 p. (In Russ.)
3. TB in adults. Clinical recommendations, 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2) (Accessed: 10.05.2023).
4. WHO Global tuberculosis report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (Accessed: 10.05.2023).
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (Accessed: 10.05.2023).

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Полякова Анжела Сергеевна – к.м.н., зав. 1-м терапевтическим отделением, отдел фтизиатрии  
Тел.: +7 (909) 960-77-93  
E-mail: angelamdid@yandex.ru

Алиев Виляят Камалович – к.м.н., научный сотрудник, отдел хирургии  
Тел.: +7 (905) 768-51-94  
E-mail: vilaliev@gmail.com

Захаров Андрей Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел фтизиатрии  
Тел.: +7 (499) 785-90-52  
E-mail: yrzahan@mail.ru

Романов Владимир Викторович – д.м.н., профессор, зав. отделом фтизиатрии  
Тел.: +7 (499) 785-90-52  
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

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

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Пирогова» Минздрава России  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Тел.: +7 (903) 118-48-18  
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

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

*Anzhela S. Polyakova*, Candidate of Medical Sciences, Head, Therapeutic Unit no. 1,  
Phthiology Department  
Tel.: +7 (909) 960-77-93  
E-mail: angelamdid@yandex.ru

*Vilayat K. Aliev*, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Surgery Department  
Tel.: +7 (905) 768-51-94  
E-mail: vilaliev@gmail.com

*Andrey V. Zakharov*, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Phthiology Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-52  
E-mail: yrzahan@mail.ru

*Vladimir V. Romanov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Phthiology Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-52  
E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
1, Bld. 7, Ostrovityanov St., 117997, Moscow, Russia

*Oksana G. Komissarova*, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment,  
Central TB Research Institute; Professor of Phthiology Department, N.I. Pirogov Russian National  
Research Medical University  
Tel.: +7 (903) 118-48-18  
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ В МОКРОТЕ

© 2024 г. Зайцева А.С.<sup>1</sup>, Смирнова Т.Г.<sup>1</sup>, Степанян И.Э.<sup>1</sup>, Шмелев Е.И.<sup>1</sup>,  
Эргешов А.Э.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 20.10.2023

**Для цитирования:** Зайцева А.С., Смирнова Т.Г., Степанян И.Э., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э. Особенности течения микобактериоза легких в зависимости от выявления возбудителя в мокроте. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):50-59. <https://doi.org/10.10.57014/2587-6678-2024-8-1-50-59>

**Цель исследования:** оценить эффективность лечения пациентов с микобактериозом легких (МЛ) в зависимости от наличия возбудителя в мокроте. **Материалы и методы.** В исследование включены 196 пациентов с подтвержденным диагнозом МЛ. Диагноз был установлен на основании критериев ATS/IDSA (2007). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 108 человек выделяли нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) с мокротой; 2-я группа – 60 человек, у которых НТМБ были выявлены в бронхоальвеолярном смыве (БАС) и/или биоптатах легких. Среди пациентов преобладали женщины – 78,6%. Средний возраст пациентов составил  $56,9 \pm 11,3$  года. Время от момента установления диагноза МЛ до начала комбинированной антибактериальной терапии варьировало от 1 месяца до 3,5 года. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 года после завершения антибактериальной терапии. **Результаты.** Наиболее часто НТМБ, идентифицированные у пациентов, относились к МАС (*M. avium*, *M. intracellulare*) и *M. kansasii*. Комбинированную антибактериальную терапию получали 168 (85,7%) человек. У пациентов 2-й группы чаще удавалось достигнуть излечения по сравнению с больными 1-й группы (21,7 и 3,7% соответственно,  $p < 0,01$ ). Частота клинического улучшения без конверсии биологического материала в группах достоверно не различалась (40 и 54,6% соответственно). Частота рецидивов МЛ была одинаковой в обеих группах и не превышала 5%. **Заключение.** Наличие НТМБ в БАС и отсутствие их в мокроте позволяют прогнозировать более благоприятное течение заболевания и лучший ответ на лечение.

**Ключевые слова:** микобактериоз легких, нетуберкулезные микобактерии, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, лечение.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100233-3 «Особенности течения различных заболеваний бронхолегочной системы в современных условиях».

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-50-59

## FEATURES OF MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE DEPENDING ON THE PRESENCE OF MYCOBACTERIA IN SPUTUM

Zaytseva A.S.<sup>1</sup>, Smirnova T.G.<sup>1</sup>, Stepanyan I.E.<sup>1</sup>, Shmelev E.I.<sup>1</sup>, Ergeshov A.E.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Central TB Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Submitted as of 20.10.2023

**For citation:** Zaytseva A.S., Smirnova T.G., Stepanyan I.E., Shmelev E.I., Ergeshov A.E. Features of mycobacterial pulmonary disease depending on the presence of mycobacteria in sputum. CTRI Bulletin. 2024;8(1):50-59. <https://doi.org/10.10.57014/2587-6678-2024-8-1-50-59>

**Objective:** to evaluate treatment effectiveness in patients with mycobacterial pulmonary disease and its association with mycobacteria detection in sputum. **Materials and methods.** The study enrolled 196 patients with confirmed mycobacterial pulmonary disease. The diagnosis was established as per ATS/IDSA criteria (2007). The patients were divided into two groups: group 1 consisted of 108 patients with nontuberculous mycobacteria (NTM) detected in sputum; group 2 consisted of 60 patients with NTM detected in BAL and/or lung tissue samples. Female patients prevailed (78.6%). The average patients' age was  $56.9 \pm 11.3$  years. The time period from diagnosing pulmonary mycobacterial disease to commencement

of combination antibacterial therapy varied from one month to 3.5 years. Patients were followed up during one year after treatment completion. **Results.** The most commonly identified NTM were MAC (*M. avium*, *M. intracellulare*) and *M. kansasii*. The combination antibacterial therapy was administered to 168 (85.7%) patients. Clinical cure was more frequently achieved in the patients of group 2 compared to group 1 (21.7 and 3.7% respectively,  $p < 0.01$ ). The frequency of clinical improvement without conversion of biological samples did not significantly differ between the groups (40 and 54.6% respectively, ...). The frequency of relapse was similar in both groups and did not exceed 5%. **Conclusion.** The presence of NTM in BAL while the absence of NTM in sputum allows predicting more favourable disease course and better response to treatment.

*Keywords:* mycobacterial pulmonary disease, nontuberculous mycobacteria, sputum, bronchoalveolar lavage, treatment.

The article was prepared under research topic no. 122041100233-3 "Features of the course of different bronchopulmonary diseases in modern conditions".

## ВВЕДЕНИЕ

НТМБ – это группа бактерий рода *Mycobacterium*, насчитывающая более 200 видов с множеством уникальных и разнообразных характеристик вирулентности. НТМБ повсеместно встречаются в окружающей среде, в водных источниках, почве, у домашних и диких животных, в молоке и пищевых продуктах. Данные микобактерии являются условно-патогенными микроорганизмами для животных и человека [10], однако еще в 1950-х гг. появились публикации о том, что НТМБ могут стать причиной заболеваний человека, хотя в то время это было редким явлением. В настоящее время распространенность МЛ растет во всем мире и зависит от географических и/или экологических условий. В отличие от туберкулеза (ТБ), регистрация микобактериозов не является обязательной, поэтому определить частоту встречаемости и распространенность различных видов НТМБ представляется сложной задачей.

Чаще всего НТМБ поражают легкие и могут вызвать прогрессирующее заболевание преимущественно у лиц с хроническими заболеваниями легких, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы (БЭ), муковисцидоз, ранее перенесенный ТБ и другие [8, 9, 11, 18], за счет изменения структуры легких, наличия хронического воспаления в бронхах и нарушения мукоцилиарного клиренса [5, 8, 12]. Внелегочные проявления микобактериоза встречаются реже и в основном проявляются в виде шейного лимфаденита у детей, инфекции кожи и мягких тканей, в том числе и после медицинских вмешательств. У пациентов с иммуносупрессией может развиваться генерализованное заболевание с поражением различных органов и систем [13, 14, 19].

В то же время необходимо помнить, что положительная культура НТМБ в биообразцах (мокрота, БАС) дыхательных путей, в отличие от положительной культуры микобактерий туберкулеза (МБТ), не всегда однозначно указывает

на наличие легочной инфекции, требующей немедленного начала лечения. Следует также учитывать возможность контаминации самих биообразцов во время их получения, реагентов, используемых при обработке образца или медицинских инструментов [6, 7]. Возможна также преходящая или стойкая колонизация дыхательных путей НТМБ, которую следует отличать от инвазии в легочную ткань при прогрессирующем заболевании и развитии микобактериоза как болезни. Колонизация дыхательных путей может быть транзитной, перемежающейся и длительной.

По мнению Оттен Т.Ф. и соавт., у пациентов с МАС-инфекцией часто имеются изменения в легких, выявляемые на компьютерной томограмме (КТ): одиночные узелки, локальные бронхоэктазы, которые могут сопровождаться выделением НТМБ [3]. С учетом сказанного клиницист, занимающийся ведением пациентов с МЛ, очень часто сталкивается с трудностями в проведении различий между колонизацией с преходящим выделением НТМБ и истинным заболеванием.

В 2007 г. Американским торакальным обществом и Обществом инфекционных болезней Америки (ATS/IDSA) были предложены критерии диагностики МЛ, включающие клинические, лучевые, морфологические и микробиологические (табл. 1) [11].

Диагноз МЛ может быть установлен только при сочетании клинических, рентгенологических и микробиологических данных, однако предложенные критерии не являются идеальными и не позволяют в 100% случаев различить возможную колонизацию НТМБ и болезнь, особенно в случае лишь однократного выявления НТМБ в БАС. Вероятно, в результате этого во всех международных согласительных документах при легком течении заболевания, высокой вероятности плохой переносимости комбинированной антибактериальной терапии рекомендуется выбирать выжидательную тактику с длительным наблюдением за пациентом [1, 9]. Диагностическая значимость бронхологических образцов

**Таблица 1.** Критерии диагностики МЛ (ATS/IDSA) [10]

**Table 1.** Diagnostic criteria for mycobacterial pulmonary disease (ATS/IDSA) [10]

Клинические критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Наличие респираторных симптомов (кашель с выделением мокроты, температура, одышка, слабость и др.).</li> <li>2. Наличие изменений на КТ ОГК (очаги, полости, бронхоэктазы, центрилобулярные очаги, синдром «дерево в почках» и др.).</li> <li>3. Исключение других заболеваний со сходной рентгенологической картиной</li> </ol>
Микробиологические критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обнаружение культуры НТМБ в двух образцах мокроты или один положительный результат культурального исследования БАС.</li> <li>2. Морфологические изменения в биоптате легкого (гранулематозное воспаление) и рост культуры НТМБ в этой ткани.</li> <li>3. Морфологические изменения в биоптате легкого (гранулематозное воспаление) и рост культуры НТМБ минимум в одном образце мокроты или БАС</li> </ol>

БАС – бронхоальвеолярный смыв, КТ – компьютерная томография, ОГК – органы грудной клетки, НТМБ – нетуберкулезные микобактерии, МЛ – микобактериоз легких

BAW – bronchoalveolar washing, CT – computed tomography, CO – chest organs, NTM – nontuberculous mycobacteria, PM – pulmonary mycobacteriosis

в диагностике МЛ была изучена в нескольких исследованиях, которые подтвердили их более высокую чувствительность по сравнению с исследованием мокроты [2, 4, 15, 20]. Однако ни в одном исследовании не изучался вопрос о течении МЛ у пациентов, у которых НТМБ были обнаружены в БАС или биоптате легочной ткани в сравнении с пациентами, выделяющими НТМБ с мокротой.

**Цель исследования:** оценить эффективность лечения пациентов с МЛ в зависимости от наличия возбудителя в мокроте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное ретроспективное когортное исследование. С 2019 по 2023 г. в клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» наблюдались 196 пациентов с подтвержденным диагнозом МЛ. Диагноз был установлен на основании критериев ATS/IDSA (2007) [5]. Среди пациентов преобладали женщины – 154 (78,6%), мужчин было 42 человека. Средний возраст пациентов составил  $56,9 \pm 11,3$  года. Время с момента установления диагноза МЛ до начала комбинированной антибактериальной терапии составило от 1 месяца до 3,5 года. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 1 года после завершения антибактериальной терапии.

При микробиологическом исследовании у 118 (60,2%) пациентов НТМБ многократно (от 2 до 10 раз) были выявлены в мокроте и у 78 (39,8%) пациентов НТМБ были выделены из других биологических сред (БАС, биоптаты легочной ткани).

В случаях высокой вероятности НТМ-инфекции и отрицательных результатах культурального

исследования мокроты пациентам проводилось исследование БАС, полученного при бронхоскопии.

Комбинированная антибактериальная терапия не была назначена 28 (14,3%) пациентам в связи с отсутствием выраженной респираторной симптоматики, ограниченными изменениями (в пределах одной доли легкого), отсутствием полостей в легких на КТ органов грудной клетки (ОГК). Данным больным проводилось немедикаментозное лечение, и продолжается наблюдение.

На рисунке представлена блок-схема дизайна исследования.

Оценку эффективности лечения проводили у 168 пациентов, которые получали комбинированную антибактериальную терапию в соответствии с идентифицированным возбудителем, результатами определения его лекарственной чувствительности, индивидуальной переносимостью лекарственных препаратов пациентами и международными согласительными документами [9, 11].

При принятии решения о начале терапии учитывались три основных фактора:

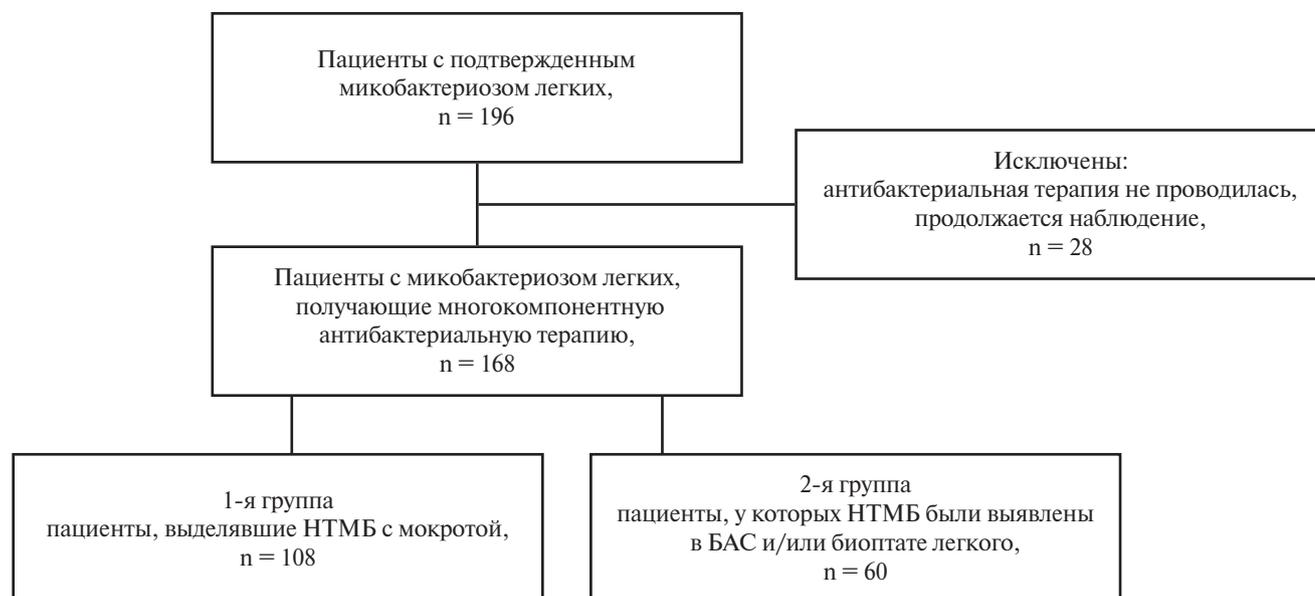
- выраженность симптомов заболевания;
- результаты микробиологического исследования диагностического материала;
- изменения в легких, выявленные на КТ ОГК.

Эффективность терапии оценивали по критериям, представленным в таблице 2.

В соответствии с результатами микробиологического исследования пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа – пациенты, выделявшие НТМБ с мокротой;

2-я группа – пациенты, у которых НТМБ были выявлены в БАС и/или биоптате легкого.



**Рисунок.** Блок-схема дизайна исследования

**Figure.** A block diagram of the study design

**Таблица 2.** Критерии оценки эффективности антибактериальной терапии

**Table 2.** The criteria for evaluation of antibacterial therapy effectiveness

Критерий	Определение
Конверсия биологического материала	Получение $\geq 3$ последовательных отрицательных образцов мокроты, собранных с интервалом $\geq 4$ недель, во время лечения антибиотиками (в этом случае дата первой отрицательной культуры является датой конверсии мокроты)
Клиническое улучшение	Сообщаемое пациентом и/или объективное уменьшение выраженности симптомов во время лечения, сохраняющееся до конца лечения, но отсутствие конверсии мокроты (микробиологическое излечение)
Излечение	Завершение антибактериальной терапии при соблюдении критериев микробиологического и клинического излечения
Неэффективность лечения	Повторное появление или сохранение культуры НТМБ из респираторных образцов после $\geq 12$ месяцев лечения, а также сохранение/возобновление симптомов
Рецидив	Выявление роста НТМБ не менее чем в 2 образцах мокроты или однократно в БАС после завершения курса антибактериальной терапии

Прогноз течения МЛ и риски неблагоприятных исходов оценивали по шкале BACES. В данной шкале учитывались следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ)  $< 18,5 \text{ кг/м}^2$  (1 балл), возраст  $\geq 65$  лет (1 балл), наличие полостей в легких (1 балл), повышенная СОЭ (1 балл) и мужской пол (1 балл) [16].

В таблице 3 представлена характеристика пациентов, включенных в исследование.

В обеих группах преобладали женщины, во 2-й группе возраст пациентов был достоверно ниже, чем у пациентов, выделявших НТМБ с мокротой. Достоверных различий ИМТ между группами не выявлено.

Ведущим рентгенологическим признаком у пациентов обеих групп были бронхоэктазы. Во 2-й группе бронхоэктазы были преимущественно односторонними (26/60 пациентов) и распространялись не более чем на 1-2 доли легкого. Также у этих пациентов в легких встречались множественные очаги и их одиночные конгломераты, преимущественно односторонние (у 21/60 человек). С одинаковой частотой на КТ ОГК встречались фибротические изменения легочного интерстиция. Во 2-й группе было меньше пациентов с полостной и смешанной (когда ведущий КТ признак было трудно определить) формами заболевания.

**Таблица 3.** Клинические параметры пациентов в зависимости от результатов микробиологического исследования

**Table 3.** Clinical parameters of patients and microbiology study results

Критерии	Группа 1 (n = 108)	Группа 2 (n = 60)
Мужчины	32 (29,6%)	10 (16,7%)
Женщины	76 (70,4%)	50 (83,3%)
Возраст*	62 [20; 80]	52 [20; 80]
ИМТ	20,5 [15,5; 37,3]	22,7 [15,6; 36]
Ведущий КТ-признак		
Бронхоэктазы	66 (61,1%)	26 (43,3%)
Очаги*	1 (0,9%)	16 (26,7%)
Конгломерат	–	5 (8,3%)
Полость	25 (23,1%)	9 (15%)
Фибротические изменения	4 (3,7%)	2 (3,3%)
Смешанный вариант*	12 (11,1%)	2 (3,3%)
Симптомы заболевания		
Кашель*	101 (93,5%)	21 (35%)
Мокрота*	104 (96,3%)	13 (21,7%)
Кровохарканье	14 (13%)	1 (1,7%)
Одышка	18 (16,7%)	4 (6,7%)
Повышение температуры	11 (10,2%)	4 (6,7%)
Снижение веса	14 (13%)	0
Баллы по шкале BACES*	1,6 ± 0,1	1,0 ± 0,1

\* –  $p < 0,01$ , ИМТ – индекс массы тела

\* –  $p < 0.01$ , ВМО – body mass index

Достоверно чаще по сравнению со 2-й группой (более чем в 90% случаев) пациенты 1-й группы предъявляли жалобы на кашель с выделением мокроты. У них также чаще отмечались одышка и кровохарканье.

Среди больных 2-й группы жалобы на кашель предъявляли 35% исследуемых, преимущественно с бронхоэктатическим, полостным, цирротическим и смешанным вариантами МЛ.

МЛ, как известно, наиболее часто развивается у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. Лишь у 1 пациента 1-й группы (НТМБ получены многократно в мокроте) не было выявлено хронических заболеваний легких и не был установлен факт приема иммуносупрессивных препаратов. Остальные 107 пациентов до включения в исследование наблюдались у терапевта или пульмонолога с различными заболеваниями легких, такими как БЭ, аллергический бронхолегочный аспергиллез, хронический

бронхит, ХОБЛ, интерстициальное заболевание легких и бронхиальная астма.

У 13 (21,7%) пациентов 2-й группы при сборе анамнеза не было выявлено хронических заболеваний и не был установлен факт приема иммуносупрессивных препаратов. У остальных пациентов при обращении в клинику ранее были диагностированы хронические болезни органов дыхания, среди них: наиболее часто – хронический бронхит, БЭ; у 3 пациентов – бронхиальная астма; у 2 пациентов – ХОБЛ.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических инструментов MS Excel 2016. Имеющие нормальное распределение количественные показатели описывались с помощью средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 4 представлены результаты видовой идентификации выявленных НТМБ у пациентов, включенных в исследование.

**Таблица 4.** Видовая идентификация выявленных НТМБ

**Table 4.** Species identification of detected NTM

Вид НТМБ	Группа 1 (n = 108)	Группа 2 (n = 60)
MAC	2 (1,9%)	–
<i>M. avium</i>	58 (53,7%)	40 (66,7%)
<i>M. avium</i> + <i>M. abscessus</i>	2 (1,9%)	–
<i>M. intracellulare</i>	13 (12%)	6 (10%)
<i>M. chelonae</i>	2 (1,9%)	1 (1,7%)
<i>M. kansasii</i>	13 (12%)	3 (5%)
<i>M. fortuitum</i>	2 (1,9%)	1 (1,7%)
<i>M. abscessus</i>	7 (6,5%)	5 (8,3%)
<i>M. parascrofulaceum</i>	1 (0,9%)	1 (1,7%)
<i>M. xenopi</i>	3 (2,8%)	2 (3,3%)
<i>M. malmoense</i>	1 (0,9%)	1 (1,7%)
<i>M. gordonae</i>	1 (0,9%)	–
Не идентифицированы	3 (2,8%)	–

Наиболее часто НТМБ, идентифицированные у наших пациентов, относились к МАС комплексу (*M. avium* и *M. intracellulare*), а также *M. kansasii*, что не противоречит общим мировым тенденциям. При этом не было выявлено закономерной связи между рентгенологическими изменениями и видом НТМБ.

Среди пациентов, включенных в исследование, 168 (85,7%) получали комбинированную антибактериальную терапию с учетом видовой идентификации НТМБ, результатов видовой принадлежности и лекарственной чувствительности возбудителя, а также индивидуальной переносимости препаратов. В таблице 5 представлены основные антибактериальные препараты, которые получали пациенты, включенные в исследование.

**Таблица 5.** Антибактериальные препараты, назначенные пациентам с МЛ

**Table 5.** Antibacterial drugs administered to patients with mycobacterial pulmonary disease

Препарат	Группа 1 (n = 108)	Группа 2 (n = 60)
Азитромицин/кларитромицин	98 (90,7%)	47 (78,3%)
Рифампицин	65 (60,2%)	35 (58,3%)
Моксифлоксацин/левофлоксацин	41 (38%)	20 (33,3%)
Этамбутол	31 (28,7%)	24 (40%)
Амикацин	48 (44,4%)	21 (35%)
Меронем	10 (9,3%)	2 (3,3%)
Протионамид	6 (5,6%)	6 (10%)
Цефоперазон + сульбактам	6 (5,6%)	–
Линезолид	7 (6,5%)	2 (3,3%)
Имипенем + циластатин	5 (4,6%)	1 (1,7%)
Цефепим	3 (2,8%)	2 (3,3%)
Изониазид	12 (11,1%)	8 (13,3%)
Цедиторен	4 (3,7%)	2 (3,3%)
Пиразинамид	3 (2,8%)	4 (6,7%)
Тобрамицин	6 (5,6%)	1 (1,7%)
Бедаквилин	2 (1,8%)	–

Наиболее часто назначались макролиды, рифампицин, этамбутол, фторхинолоны, аминогликозиды. В случае выявления лекарственной устойчивости НТМБ схема терапии формировалась индивидуально.

Сорока двум (38,9%) пациентам, выделявшим НТМБ с мокротой, была назначена многокомпонентная антибактериальная терапия, рекомендованная международными согласительными

документами. Остальные 66 (61,1%) пациентов получали индивидуализированную схему антибактериальной терапии в соответствии с лекарственной чувствительностью и индивидуальной переносимостью. Среди этих 66 пациентов 38 (57,6%) ранее получали антибиотики широкого спектра действия и противотуберкулезные препараты в различных комбинациях без должного клинического эффекта.

Во 2-й группе 44 (73,3%) пациента получали многокомпонентную антибактериальную терапию, рекомендованную международными согласительными документами, 16 (26,7%) человек принимали антибактериальные препараты по индивидуальному режиму в соответствии с результатами определения лекарственной чувствительности выявленного возбудителя.

В таблице 6 представлены результаты многокомпонентной антибактериальной терапии у пациентов, включенных в исследование.

**Таблица 6.** Результаты антибактериальной терапии пациентов с МЛ

**Table 6.** Antibacterial therapy outcomes in patients with mycobacterial pulmonary disease

Критерий	Группа 1 (n = 108)	Группа 2 (n = 60)
Излечение*	4 (3,7%)	13 (21,7%)
Конверсия биологического материала	19 (17,6%)	12 (20%)
Клиническое улучшение	59 (54,6%)	24 (40%)
Неэффективность лечения	21 (19,4%)	8 (13,3%)
Рецидив	5 (4,6%)	3 (5%)

\* –  $p < 0,01$

\* –  $p < 0,01$

В 21,7 и 20% наблюдений у пациентов 2-й группы удалось достичь излечения и конверсии биологического материала. Клиническое улучшение отмечалось у 54,6% пациентов, выделявших НТМБ с мокротой (группа 1), при этом пациенты продолжали выделять микобактерии. Это, вероятно, было обусловлено тем, что у пациентов этой группы имелись фоновые хронические заболевания легких, по данным КТ ОГК, отмечались распространенные (более 3 долей) изменения в легких, в том числе и множественные полости. Частота рецидивов МЛ была одинаковой в обеих группах наблюдения.

По данным шкалы BACES, у пациентов, выделявших НТМБ с мокротой, риски неблагоприятного течения микобактериоза были выше по сравнению с пациентами 2-й группы:  $1,6 \pm 0,1$  и  $1,0 \pm 0,1$  балла соответственно.

МЛ наиболее часто развивается у пациентов с предсуществующими хроническими заболеваниями респираторной системы, такими как БЭ, бронхообструктивные заболевания [17]. Клинические и рентгенологические проявления фоновых заболеваний трудно отличить от проявлений МЛ, поэтому многообразие и выраженность респираторных симптомов и изменений на КТ ОГК у таких пациентов могут ошибочно трактоваться как результат микобактериальной инфекции, в то время как они могут быть обусловлены фоновым заболеванием и наличием, наряду с микобактериальной, неспецифической микрофлоры. По мнению международных экспертов, микробиологическое исследование БАС более чувствительно, в связи с чем однократное обнаружение НТМБ в БАС достаточно для подтверждения диагноза МЛ, однако клиницисту необходимо оценить течение заболевания и распространенность процесса по данным лучевого обследования. Наличие НТМБ в БАС и отсутствие их в мокроте позволяют прогнозировать более благоприятное течение заболевания и лучший ответ на лечение. Для таких пациентов характерны минимально выраженные респираторные жалобы, ограниченные изменения в легких. В 41,7% случаев пациенты 2-й группы получали рекомендованную международными согласительными документами антибактериальную терапию, которая приводила к позитивным результатам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с МЛ, не сопровождающимся выделением НТМБ с мокротой и диагностированным на основании обнаружения возбудителя в БАС и биоптатах легких, результаты лечения были лучше, чем у пациентов с МЛ, диагностированным на основании культурального исследования мокроты.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что для пациентов с МЛ, не сопровождающимся выделением НТМБ с мокротой и диагностированным на основании обнаружения возбудителя в БАС и биоптатах легких, характерны очаговый (26,7%) или бронхоэктатический (43,3%) варианты заболевания с преимущественно односторонним (у 43,3%) поражением легких. Такие пациенты реже предъявляют жалобы на кашель (35%), выделение мокроты (21,7%) в отличие от пациентов, выделяющих НТМБ с мокротой (93,5, 96,3% соответственно,  $p < 0,01$ ). В 21,7% случаев у пациентов, не выделяющих НТМБ в мокроте, отсутствуют сопутствующие

хронические заболевания. С учетом этого вероятность достижения клинического успеха (излечения и конверсии биологического материала) в лечении МЛ, подтвержденного лишь по данным исследования БАС, выше (суммарно 41,7%) по сравнению с лечением пациентов, выделяющих НТМБ с мокротой (21,3%).

Полученные данные позволяют клиницисту после проведенного обследования и сопоставления всех полученных результатов принять решение о назначении длительной многокомпонентной терапии либо о выборе выжидательной тактики у пациентов с МЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д. и др. Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):66-91.
2. Карпина Н.Л., Егорова А.Д., Чесалина Я.О. и др. Аспекты этапной диагностики микобактериоза в реальной клинической практике. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):30-37. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37
3. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб.: Мед. пресса, 2005, 224 с.
4. Шабалина И.Ю., Зайцева А.С., Попова А.И. и др. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(5). DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34
5. Andrejak C., Nielsen R., Thomson R. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculosis mycobacteriosis. *Thorax*, 2013;68:256-262. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772
6. Arnou P.M., Bakir M., Thompson K., Bova J.L. Endemic contamination of clinical specimens by *Mycobacterium gordonae*. *Clin Infect Dis*, 2000;31472-476.
7. Blossom D.B., Alelis K.A., Chang D.C. et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium abscessus* infection caused by laboratory contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008;29:57-62.
8. Cowman S., Van Ingen J., Griffith D.E., Loebinger M.R. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2019;54:1900250. DOI: 10.1183/13993003.00250-20192019
9. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*, 2020;56(1):2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020
10. Faria S., Joao I., Jordao L. General overview on non-tuberculous mycobacteria, biofilms, and human infection. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/jpath/2015/809014/> (Accessed: 16.04.2020).
11. Griffith D.E., Aksamit T., 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;175:367-416.

12. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*, 2017;72(Suppl.2):ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
13. Hermansen T.S., Ravn P., Svensson E., Lillebaek T. Nontuberculous mycobacteria in Denmark, incidence and clinical importance during the last quarter-century. *Sci Rep*, 2017;7:6696.
14. Horsburgh C.R., Gettings J., Alexander L.N., Lennox J.L. Disseminated Mycobacterium avium complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985–2000. *Clin Infect Dis*, 2001;33:1938-1943.
15. Jett J.R., Cortese D.A., Dines D.E. The value of bronchoscopy in the diagnosis of mycobacterial disease. *Chest*, 1981;80(5):575-578. DOI: 10.1378/chest.80.5.575
16. Kim H.-J., Kwak N., Hong H. et al. BACES score for predicting mortality in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021;15(203(2)):230-236. DOI: 10.1164/rccm.202004-1418OC
17. Maiz L., Giron R., Oliveira C. et al. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A multicenter observational study. *BMC Infect Dis*, 2016;16(1):437. DOI: 10.1186/s12879-016-1774-x
18. Marras T.K., Campitelli M.A., Kwong J.C. et al. Risk of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease with obstructive lung disease. *Eur Respir J*, 2016;48:928-931.
19. Ricotta E.E., Adjemian J., Blakney R.A. et al. Extrapulmonary nontuberculous mycobacteria infections in hospitalized patients, United States, 2009–2014. *Emerg Infect Dis*, 2021;27:845-852.
20. Sugihara E., Hirota N., Niizeki T. et al. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) infection. *J Infect Chemother*, 2003;9(4):328-332. DOI: 10.1007/s10156-003-0267-1
- risk of non-tuberculosis mycobacteriosis. *Thorax*, 2013;68:256-262. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772
6. Arnow P.M., Bakir M., Thompson K., Bova J.L. Endemic contamination of clinical specimens by Mycobacterium gordonae. *Clin Infect Dis*, 2000;31472-476.
7. Blossom D.B., Alelis K.A., Chang D.C. et al. Pseudo-outbreak of Mycobacterium abscessus infection caused by laboratory contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008;29:57-62.
8. Cowman S., Van Ingen J., Griffith D.E., Loebinger M.R. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2019;54:1900250. DOI: 10.1183/13993003.00250-20192019
9. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*, 2020;56(1):2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020
10. Faria S., Joao I., Jordao L. General overview on nontuberculous mycobacteria, biofilms, and human infection. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/jpath/2015/809014/> (Accessed: 16.04.2020).
11. Griffith D.E., Aksamit T., 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;175:367-416.
12. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*, 2017;72(Suppl.2):ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
13. Hermansen T.S., Ravn P., Svensson E., Lillebaek T. Nontuberculous mycobacteria in Denmark, incidence and clinical importance during the last quarter-century. *Sci Rep*, 2017;7:6696.
14. Horsburgh C.R., Gettings J., Alexander L.N., Lennox J.L. Disseminated Mycobacterium avium complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985–2000. *Clin Infect Dis*, 2001;33:1938-1943.
15. Jett J.R., Cortese D.A., Dines D.E. The value of bronchoscopy in the diagnosis of mycobacterial disease. *Chest*, 1981;80(5):575-578. DOI: 10.1378/chest.80.5.575
16. Kim H.-J., Kwak N., Hong H. et al. BACES score for predicting mortality in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021;15(203(2)):230-236. DOI: 10.1164/rccm.202004-1418OC
17. Maiz L., Giron R., Oliveira C. et al. Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A multicenter observational study. *BMC Infect Dis*, 2016;16(1):437. DOI: 10.1186/s12879-016-1774-x
18. Marras T.K., Campitelli M.A., Kwong J.C. et al. Risk of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease with obstructive lung disease. *Eur Respir J*, 2016;48:928-931.
19. Ricotta E.E., Adjemian J., Blakney R.A. et al. Extrapulmonary nontuberculous mycobacteria infections in hospitalized patients, United States, 2009–2014. *Emerg Infect Dis*, 2021;27:845-852.
20. Sugihara E., Hirota N., Niizeki T. et al. Usefulness of bronchial lavage for the diagnosis of pulmonary disease caused by Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) infection. *J Infect Chemother*, 2003;9(4):328-332. DOI: 10.1007/s10156-003-0267-1

## REFERENCES

1. Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Ismatullin D.D. et al. A review of international clinical recommendations on the therapy of pulmonary infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2021;23(1):66-91. (In Russ.)
2. Karpina N.L., Egorova A.D., Chesalina Ya.O. et al. The aspects of stage diagnostics of mycobacterial diseases in actual clinical practice. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023;101(2):30-37. (In Russ.) DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37
3. Otten T.F., Vasilyev A.V. Mycobacteriosis. St. Petersburg, Med. pressa, 2005, 224 p. (In Russ.)
4. Shabalina I.Yu., Zaitseva A.S., Popova A.I. et al. Radial endobronchial ultrasound navigation bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with peripheral lung lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(5). (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34
5. Andrejak C., Nielsen R., Thomson R. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

*Зайцева Анна Сергеевна* – к.м.н., старший научный сотрудник,  
Центр диагностики и лечения микобактериозов легких  
Тел.: +7 (499) 785-90-31  
E-mail: anyasyls@yandex.ru

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

*Степанян Игорь Эмильевич* – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник,  
Центр диагностики и лечения микобактериозов легких  
Тел.: +7 (499) 169-99-51  
E-mail: drstepanyan@mail.ru

*Шмелев Евгений Иванович* – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник,  
отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения  
Тел.: +7 (499) 785-90-08  
E-mail: eishmelev@mail.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

*Эргешов Атаджан Эргешович* – член-корр. РАН, д.м.н., профессор,  
руководитель Центра диагностики и лечения микобактериозов легких, директор ФГБНУ «ЦНИИТ»;  
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Тел.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: cniit@ctri.ru

### FOR CORRESPONDENCE:

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

*Anna S. Zaytseva*, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Centre for Diagnosis  
and Treatment of Pulmonary Mycobacterioses  
Tel.: +7 (499) 785-90-31  
E-mail: anyasyls@yandex.ru

*Tatyana G. Smirnova*, Candidate of Medical Sciences, Head, Microbiology Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-91  
E-mail: s\_tatka@mail.ru

*Igor E. Stepanyan*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Centre for Diagnosis  
and Treatment of Pulmonary Mycobacterioses  
Tel.: +7 (499) 169-99-51  
E-mail: drstepanyan@mail.ru

*Evgeny I. Shmelev*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher, Department of Differential  
Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporeal Methods  
Tel.: +7 (499) 785-90-08  
E-mail: eishmelev@mail.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
Russian University of Medicine  
20, Bld. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

*Atadzhan E. Ergeshov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Centre for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Mycobacterioses, Director, Central TB Research Institute; Professor, Phthisiology and Pulmonology Department, Russian University of Medicine  
Tel.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: [cniit@ctri.ru](mailto:cniit@ctri.ru)

## Клинические наблюдения

# СЛОЖНОСТЬ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ШЛУ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОРОТКИМ РЕЖИМОМ, ВКЛЮЧАЮЩИМ ЛИНЕЗОЛИД (BPaL)

© 2024 г. Шорохова В.А.<sup>1</sup>, Комиссарова О.Г.<sup>1, 2</sup>, Тихонов А.М.<sup>1</sup>, Абдуллаев Р.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 24.06.2023

**Для цитирования:** Шорохова В.А., Комиссарова О.Г., Тихонов А.М., Абдуллаев Р.Ю. Сложность ведения пациента с ШЛУ туберкулезом при лечении коротким режимом, включающим линезолид (BPaL). Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):60-71. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-60-71>

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее рациональный подход к коррекции нежелательной лекарственной реакции (НЛР) – тяжелой токсической полинейропатии, возникшей в условиях применения нового 24-недельного режима противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) бедаквилином (Bq), претоманидом (Pa) и линезолидом (Lzd) – BPaL у больного инфильтративным туберкулезом (ТБ) легких в фазе распада и обсеменения с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) *M. tuberculosis*.

**Ключевые слова:** туберкулез, бедаквилин, претоманид, линезолид, укороченный режим химиотерапии, нежелательные лекарственные реакции, полинейропатия.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией» при дополнительной спонсорской поддержке TB ALLIANCE.

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-60-71

## Clinical Cases

# CHALLENGES IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH XDR-TB USING A SHORTENED LINEZOLID-CONTAINING CHEMOTHERAPY REGIMEN (BPaL)

Shorokhova V.A.<sup>1</sup>, Komissarova O.G.<sup>1, 2</sup>, Tikhonov A.M.<sup>1</sup>, Abdullaev R.Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central TB Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 24.06.2023

**For citation:** Shorokhova V.A., Komissarova O.G., Tikhonov A.M., Abdullaev R.Yu. Challenges in the treatment of a patient with XDR-TB using a shortened linezolid-containing chemotherapy regimen (BPaL). CTRI Bulletin. 2024;8(1):60-71. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-60-71>

The article describes a clinical observation illustrating a rational approach to the correction of adverse drug-induced reaction – severe toxic polyneuropathy in a patient with extensively-drug resistant (XDR) infiltrative pulmonary TB with cavities and dissemination – during administration of a new 24-week chemotherapy regimen containing bedaquiline (Bq), pretomanid (Pa) and linezolid (Lzd) (BPaL).

*Keywords: tuberculosis, bedaquiline, pretomanid, linezolid, shortened chemotherapy regimen, adverse drug reactions, polyneuropathy.*

The article was prepared under research topic no. 122041100206-7: "Innovative approaches to diagnosis and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities". The research for this article also received funding from TB Alliance.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на положительные тенденции в изменении эпидемической ситуации по ТБ в последние годы с устойчивым снижением заболеваемости и смертности, Российская Федерация на сегодняшний день продолжает оставаться в списке стран с высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и ШЛУ возбудителя [10].

Одной из причин создавшейся напряженной ситуации является низкая эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis*. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения при лечении больных ТБ с МЛУ/ШЛУ возбудителя предусматривает назначение режимов химиотерапии (PXT) с обязательным включением новых, наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов (ПТП) и укорочение сроков лечения [18, 20]. В литературе имеются единичные публикации об эффективности и безопасности применения одного из коротких PXT – BPaL, включающего бедаквилин (Bq), претоманид (Pa) и линезолид (Lzd). Указывается, что короткий режим BPaL является эффективным и безопасным для лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ. Так, по данным Esmail A. et al. (2021), при применении режима BPaL благоприятные исходы наблюдались у 89,9% пациентов [8]. По данным Solans B.P. et al. (2023), при лечении по PXT BPaL стабильной конверсии культуры удалось добиться через 3 месяца лечения у пациентов, имеющих более низкую исходную бактериальную нагрузку. При высокой исходной бактериальной нагрузке этот срок составил 4,5 месяца [19]. По данным Haley C.A. et al. (2020), эффективность лечения по режиму BPaL через 6 месяцев лечения составила 90% [12]. По данным Conradie F. et al. (2022), частота благоприятных исходов при лечении больных с МЛУ, пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ легких при назначении PXT, состоящего из Bq, Pa и разных доз Lzd, колебалась от 84 до 93% [5].

Хотя Lzd продемонстрировал обещанную эффективность, его длительное применение было связано с серьезными побочными явлениями, такими как миелосупрессия, а также оптические и периферические нейропатии [13, 14, 21]. Согласно имеющимся данным, наиболее значимым фактором риска развития нейротоксичности, вызванной Lzd, является длительность его при-

менения свыше 28 дней [2]. Опубликованы случаи развития тяжелой нейропатии во время терапии Lzd [3, 4]. Особенностью периферической нейропатии, связанной с приемом Lzd, является ее восходящий характер (начинается с нижних конечностей) [13, 14].

После проведения систематического обзора и мета-анализа эффективности и безопасности PXT, содержащих Lzd при лечении больных лекарственно-устойчивым ТБ, Zhang X. et al. (2015) определили, что нейротоксичность с периферической нейропатией возникает у 30% пациентов, которые получали дозы меньше или равные 600 мг/сутки в течение 4–6 месяцев, то есть больше зависит от длительности применения препарата, чем от дозы [22].

После проведения ретроспективного анализа безопасности, переносимости и эффективности Lzd при МЛУ ТБ Migliori G.B. et al. (2009) установили, что 35 из 85 пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ, получавших лечение Lzd в среднем в течение 221 дня, испытывали серьезные побочные эффекты, связанные с Lzd (анемия, тромбоцитопения и/или полинейропатия), потребовавшие отмены препарата в 27 (77%) случаях. Большинство побочных эффектов возникало после 60 дней лечения [15].

Периферическая нейропатия и повышение уровня печеночных ферментов являются одними из зарегистрированных нежелательных явлений, связанных с Pa [6].

Опубликован определенный ряд исследований эффективности и безопасности применения PXT, включавших Bq [9, 16]. В работе Gao Jing-Tao et al. (2021) было установлено, что среди всех зафиксированных НЛР у больных, получавших противотуберкулезное лечение, содержащее Bq, частота встречаемости НЛР 1–2-й степени составила 66,9% [9].

Результаты клинических исследований IIB фазы основных схем лечения МЛУ/ШЛУ ТБ с применением как Bq, так и плацебо показали более высокие показатели эффективности по частоте безрецидивного лечения в группе пациентов, получавших Bq (58 против 32% в группе плацебо) [7]. По результатам исследований Guglielmetti L. et al. (2016) и Olaru I.D. et al. (2017) при использовании индивидуальных схем лечения, основанных на данных теста лекарст-

венной чувствительности, у пациентов, получавших лечение с включением Vq, наблюдалась конверсия посева мокроты к 6-му месяцу терапии в 96% (25 пациентов) и в 100% (20 пациентов) случаев соответственно [11, 17].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 30 лет. Ранее ТБ не болела, контакт с больным ТБ не установлен. Ежегодно проходила флюорографическое обследование, последнее – 15.03.2017, со слов пациентки – без патологических изменений. Восемнадцатого августа 2018 г. отметила ухудшение самочувствия, повышение температуры тела до 38 °С, появление кашля с выделением слизисто-гноной мокроты преимущественно в первой половине дня, слабость, потерю массы тела на 3 кг. Лечилась самостоятельно (принимала симптоматические средства) без эффекта. Обратилась к терапевту по месту жительства. При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в верхней доле левого легкого были выявлены инфильтративные изменения с распадом, очаги отсева в правом легком. Был заподозрен ТБ. Пациентка обратилась в консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» и 18.09.2018 была госпитализирована в клинику института.

При поступлении: жалобы на озноб, слабость, кашель с выделением слизисто-гноной мокроты. Масса тела 52 кг, рост 168 см, индекс массы тела (ИМТ) – 18,6. Общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, умеренной влажности, сыпи нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Менингеальные симптомы отсутствовали. Неврологический анамнез неотягощен. Аллергических реакций на медикаменты не отмечала. При аускультации в легких ослабленное везикулярное дыхание, проводилось во все отделы, в проекции верхней доли левого легкого выслушивались разнокалиберные влажные хрипы, ЧДД – 18 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 92 в 1 минуту, пульс 92 в 1 минуту, умеренного наполнения и напряжения. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Край печени не выступал из-под реберной дуги. Симптом Пастернацкого – отрицательный с обеих сторон.

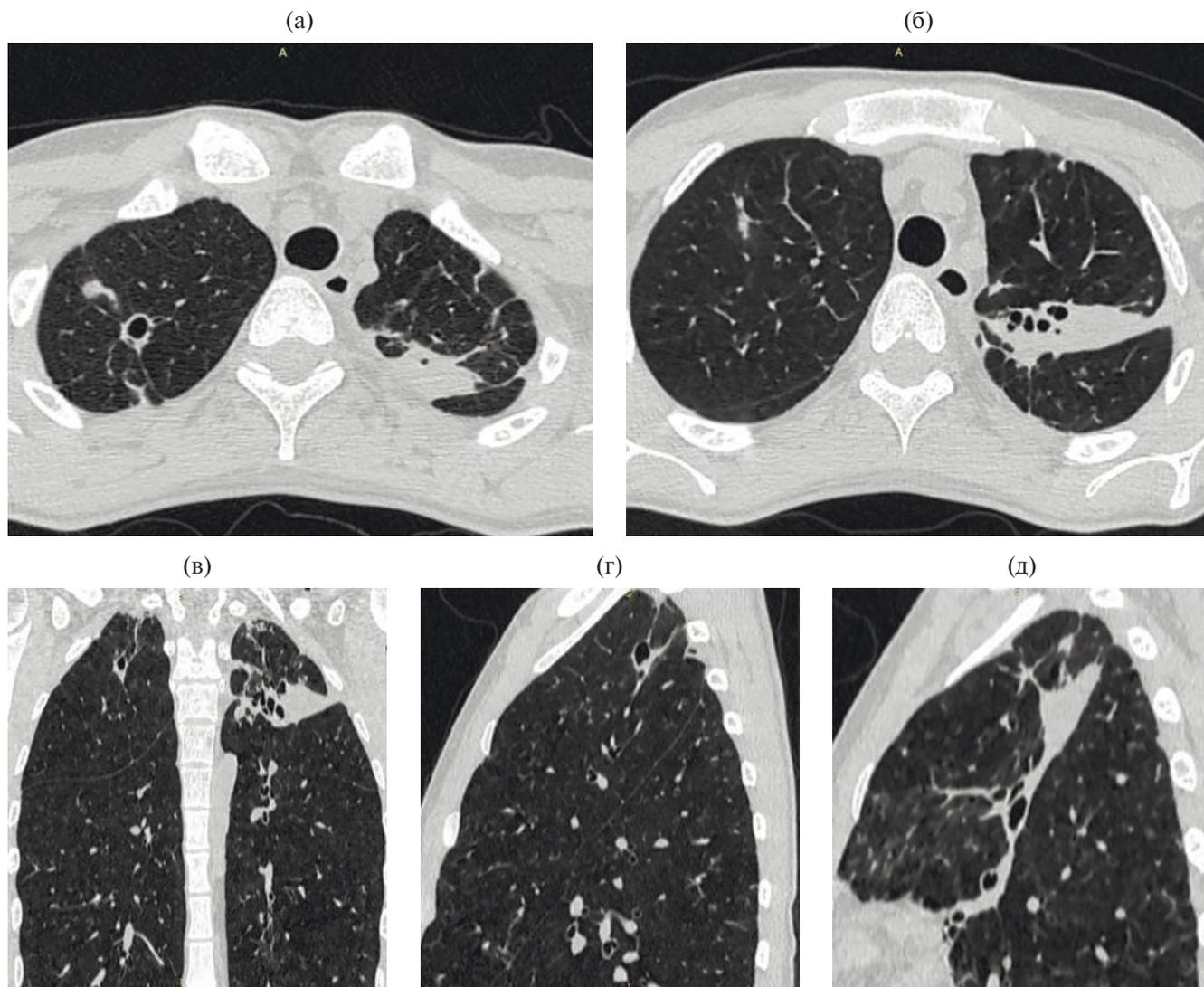
На компьютерной томограмме (КТ) ОГК от 20.08.2018 апикальная плевра утолщена и деформирована плевропюльмональными спайками, левое легкое уменьшено в объеме за счет верхней доли, в S1-2 левого легкого на фоне

уплотненного интерстиция определялся участок уплотнения легочной ткани, прилегающий к междолевой плевре, неправильной формы с неровными тяжистыми контурами и видимыми в структуре эктазированных просветами бронхов и кальцинатом. В язычковых сегментах определялись плевральные наложения и визуализировались варикозные бронхоэктазы с признаками перибронхиального фиброза, в нижней доле левого легкого определялись разнокалиберные очаги до 6 мм в диаметре и Y-образные структуры (картина «дерево в почках»). В верхней доле правого легкого на фоне фиброзных изменений, обусловленных хаотично расположенными плевропюльмональными тяжами, определялись разноразмерные очаги (максимальным размером до 10 мм в диаметре) средней плотности с неровными, нечеткими контурами, с признаками перифокальной инфильтрации. В одном из крупных очагов размером 10 мм в диаметре определялась полость размерами 5 × 6 мм, с ровными внутренними контурами (рис. 1).

Анализы на наличие антител к ВИЧ, RW, HBs, HCV – отрицательные. В клиническом анализе крови от 19.09.2018 уровень лейкоцитов был близок к верхней границе нормы ( $11,3 \times 10^9/\text{л}$  при норме  $4,5\text{--}12,7 \times 10^9/\text{л}$ ), наблюдались лимфоцитопения – 14% (при норме 18–46%) и повышение СОЭ до 40 мм/ч. В биохимическом анализе крови от 19.09.2018 отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ) до 86 мг/л при норме  $\leq 3$  мг/л. Эти данные свидетельствовали о наличии выраженной воспалительной реакции. Остальные показатели в клиническом и биохимическом анализе крови, а также показатели коагулологического анализа крови от 19.09.2018 были в пределах вариантов нормы. На ЭКГ от 19.09.2018 синусовая тахикардия – 96 уд/мин.

При микроскопическом исследовании мокроты от 19.09.2018 выявлены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) ++++. При молекулярно-генетическом исследовании мокроты от 19.09.2018 выявлена ДНК МБТ, устойчивых к изониазиду (H), рифампицину (R) и фторхинолонам (Fq). При исследовании мокроты на выявление МБТ методом посева в системе ВАСТЕС MGIT 960 от 19.09.2018 обнаружен рост МБТ, по данным посева определена лекарственная устойчивость к H, R, этамбутолу (E), пипразинамиду (Z), этионамиду (Et), амикацину (Am), капреомицину (Cm), левофлоксацину (Lfx), моксифлоксацину (Mfx), парааминосалициловой кислоте (ПАСК, Pas) (результат был получен через 35 дней).

На основании данных обследования был установлен клинический диагноз: инфильтративный



**Рисунок 1.** Аксиальные срезы (а, б), фронтальная (в) и сагиттальные (г, д) реконструкции КТ ОГК пациентки от 20.08.2018

**Figure 1.** Axial slices (a, b), frontal (v) and sagittal (g, d) reconstructions of the chest CT scan of 20.08.2018

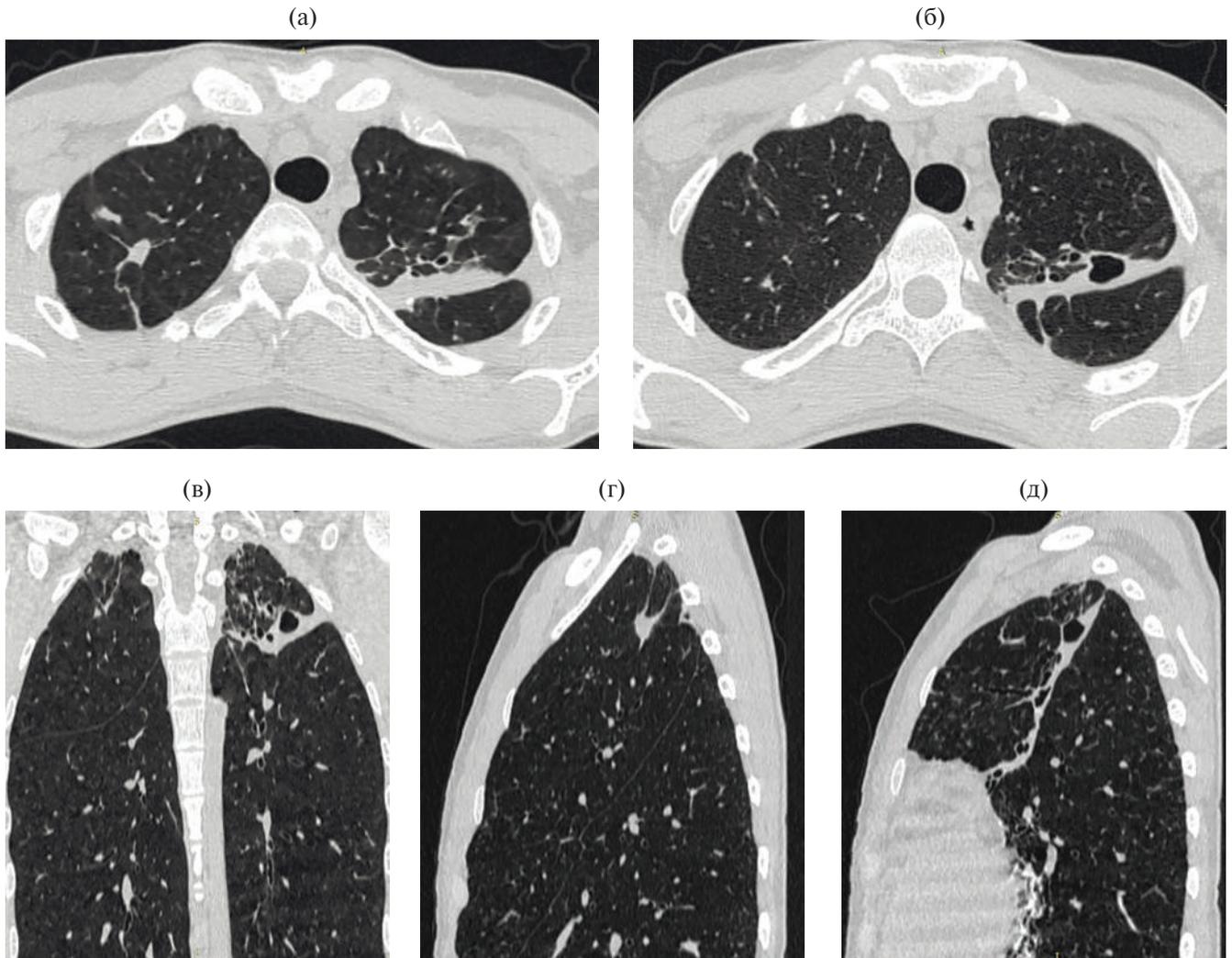
туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(+). ШЛУ МБТ (H, R, E, Z, Et, Am, Cm, Lfx, Mfx, Pas) [1] (согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. 2015). Согласно данным о лекарственной устойчивости МБТ и распространенности процесса с 24.09.2018 была назначена химиотерапия: Z – 1,5/сут., спарфлоксацин – 0,2/сут., теризидон – 0,5/сут., Cm – 0,75 в/м, протионамид – 0,75/сут. Патогенетическая терапия включала: витаминотерапию – витамины B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> (растворы тиамина, пиридоксина по 1,0 в/м через день); нейрометаболическую терапию (глутаминовая кислота 1500 мг/сут., глицин 300 мг/сут.); гепатопротек-

торную терапию (Карсил® 70 мг/сут., метионин 750 мг/сут.).

В процессе лечения, через 1,5 недели (03.10.2018) приема противотуберкулезной ХТ, появились жалобы на звон в ушах, тремор рук, панические атаки, предобморочные состояния, появление прожилок крови в мокроте.

Девятого октября 2018 г. были выполнены внеочередной контроль КТ ОГК для оценки динамики процесса и фибробронхоскопия (ФБС) с целью общего осмотра, определения возможного источника кровохарканья, исключения ТБ бронхов.

На КТ ОГК от 09.10.2018 в сравнении с КТ ОГК от 20.08.2018 отмечалась разнонаправленная рентгенологическая динамика: закрытие полости в структуре крупного очага в верхней



**Рисунок 2.** Аксиальные срезы (а, б), фронтальная (в) и сагиттальные (г, д) реконструкции КТ ОГК пациентки от 09.10.2018 после эпизода кровохарканья

**Figure 2.** Axial slices (a, b), frontal (v) and sagittal (g, d) reconstructions of the chest CT scan of 09.10.2018 after the hemoptysis episode

доле правого легкого и одновременно появление полости распада размерами 13 × 11 мм в инфильтрате в S1-2 левого легкого (рис. 2).

ФБС от 10.10.2018: при осмотре бронхов определялись следы крови темно-вишневого цвета, исходящие из бронхов верхней доли левого легкого, диффузный двусторонний бронхит I степени. Проведен смыв из левого верхнедолевого бронха. При микроскопическом исследовании бронхиального смыва были обнаружены КУМ +++ и ДНК МБТ методом ПЦР.

В клиническом анализе крови от 09.10.2018 уровень лейкоцитов сохранялся на прежнем уровне ( $11,3 \times 10^9/\text{л}$ ), сохранялись лимфоцитопения (10,0%) и повышение СОЭ до 30 мм/ч. Уровень С-РБ значительно снизился, но все еще превышал нормальные значения (12 мг/л). Все

изменения свидетельствовали о сохраняющейся воспалительной реакции. В биохимическом анализе крови от 09.10.2018 отмечалась гиперурикемия до 438 ммоль/л (при норме 143–339 ммоль/л). С учетом того, что у пациентки был эпизод кровохарканья, было проведено коагулологическое исследование, при котором отмечался гиперкоагуляционный сдвиг, связанный с повышением уровня фибриногена (4,83 г/л при норме 2,55–3,75 г/л), что свидетельствовало о воспалительном генезе изменений в системе гемостаза и фибринолиза. Уровень D-димера был в пределах вариантов нормы.

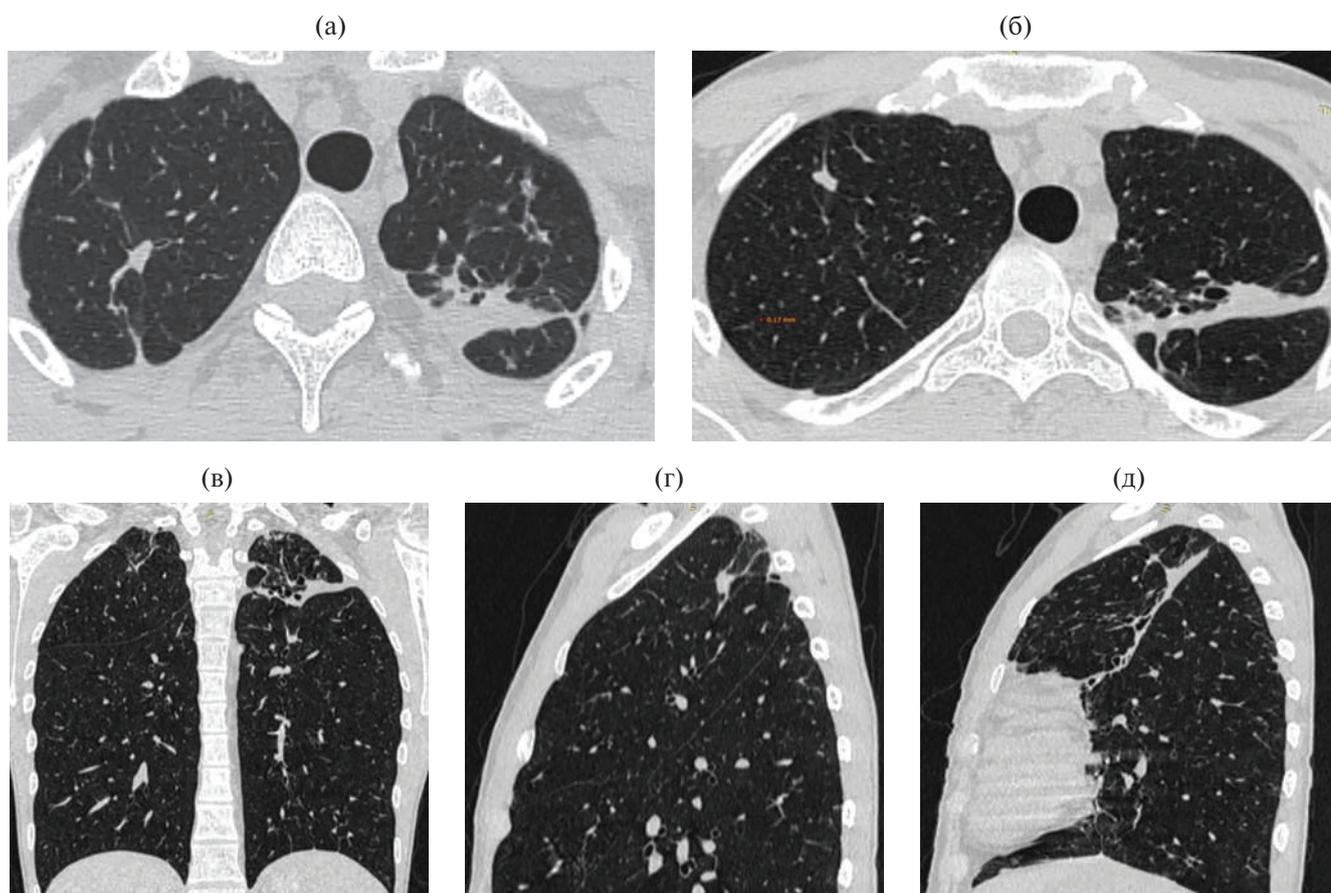
На ЭКГ от 09.10.2018 наблюдалось увеличение нагрузки на правое предсердие, ухудшение состояния миокарда нижней стенки левого желудочка, увеличение ЧСС до 100 в 1 мин.

Пациентке с 10.10.2018 по 12.10.2018 проводилась гемостатическая терапия этамзилатом – 2,0 в/м. Кровохарканье было остановлено. Z отменен, проведена терапия аллопуринолом – 200 мг/сут. № 14.

В связи с установленной ШЛУ МБТ, разнонаправленной динамикой изменений в легких на КТ ОГК пациентке было предложено участие в клиническом исследовании по протоколу NC-007 ZeNix, при спонсорской поддержке TB Alliance (Частично слепое рандомизированное исследование 3-й фазы для оценки безопасности и эффективности разных доз и разной продолжительности лечения линезолидом в сочетании с бедаквилином и претоманидом у пациентов с легочной инфекцией: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ), пре-ШЛУ ТБ либо туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) при непереносимости лечения либо устойчивости к лечению). Проведение данного исследования было утверждено локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ». После подписания инфор-

мированного согласия и прохождения процедур скрининга 06.11.2018 пациентка начала лечение по новому укороченному РХТ BPaL. Препараты назначались в следующих дозах: Vq – 200 мг один раз в сутки в течение 8 недель, затем 100 мг один раз в сутки; Pa – 200 мг один раз в сутки, доза Lzd согласно протоколу NC-007 была рандомизирована по одному из 4 вариантов (от 600 до 1200 мг/сут.) и с разной продолжительностью приема на фоне гепатопротекторной (Карсил® 70 мг/сут., метионин 750 мг/сут.), нейрометаболической (глутаминовая кислота 1500 мг/сут., глицин 300 мг/сут.), витаминотерапии – витамины B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> (растворы тиамина, пиридоксина по 1,0 в/м через день). Переносимость лечения по новому РХТ была удовлетворительной.

Через 2 месяца лечения в клиническом анализе крови от 09.01.2019 нормализовались уровни лейкоцитов ( $5,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и СОЭ (18 мм/ч), лимфоцитопения (15%) сохранялась. В биохимическом анализе крови от 09.01.2019 пришли к норме уровни С-РБ (3 мг/л) и мочевой кислоты (188 мкмоль/л).



**Рисунок 3.** Аксиальные срезы (а, б), фронтальная (в) и сагиттальные (г, д) реконструкции КТ ОГК пациентки от 14.01.2019 (после 2 месяцев лечения по РХТ BPaL)

**Figure 3.** Axial slices (a, b), frontal (v) and sagittal (g, d) reconstructions of the chest CT scan of 14.01.2019 (after 2 months of treatment with BPaL)

В анализе мокроты от 09.01.2019 КУМ, ДНК МБТ не обнаружены, рост МБТ не выявлен.

На КТ ОГК от 14.01.2019 отмечалось закрытие полости распада в S1-2 левого легкого (рис. 3).

После 4 месяцев лечения в анализе мокроты от 18.03.2019 КУМ, ДНК МБТ не были обнаружены, рост МБТ не выявлен.

Отмечалась положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения в объеме инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого и частичного рассасывания очагов отсева в обоих легких, частичного рассасывания инфильтрации вокруг системы сформированных бронхоэктазов в S5 левого легкого (рис. 4).

Двадцатого марта 2019 г. у пациентки появились покалывание в стопах, их отечность, боль при ходьбе.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, умеренной влажности, сыпи не было. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Менингеальные симптомы отрицательные. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 86 в 1 мин., пульс 86 в 1 мин., умеренного наполнения и напряжения. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Край печени не выступал из-под реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

При контрольном исследовании клинического и биохимического анализов крови, а также

коагулологического анализа крови от 21.03.2019 все показатели находились в пределах референсных значений.

С 22.03.2019 в схему терапии были добавлены Октолипен® 10 мл + р-р NaCl 0,9%-ный – 250 мл; Мексидол® 5 мл + р-р NaCl 0,9%-ный – 250 мл в/в капельно; повышена доза витаминов группы В: В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> по 2,0 в/м через день.

По согласованию с медицинским монитором клинического исследования было принято решение о продолжении приема всех ПТПП в сочетании с патогенетической терапией.

В условиях продолжения терапии 01.04.2019 состояние пациентки ухудшилось: усилилось покалывание в стопах, увеличилась их отечность, возникло онемение дистальных отделов нижних конечностей, боль сохранялась, пациентка могла самостоятельно пройти только 5 шагов.

При оценке периферической нейропатии с использованием камертона отмечалось умеренное снижение восприятия вибрации, глубокие сухожильные рефлексы были сохранены.

Сохранение, несмотря на попытки коррекции, в течение 12 дней явления полинейропатии дало основание предположить, что причиной ее развития явился длительный (5 месяцев) прием неизвестной по условиям клинического исследования дозы Lzd. После раскрытия дозы исследуемого препарата оказалось, что пациентка принимала Lzd в максимальной дозе – 1200 мг. При последующем распределении очередной дозировки Lzd принимаемая доза была снижена до 600 мг.

Шестого апреля 2019 г. пациентка перестала ходить, передвигалась на сидячей каталке. Общее состояние было расценено как тяжелое.

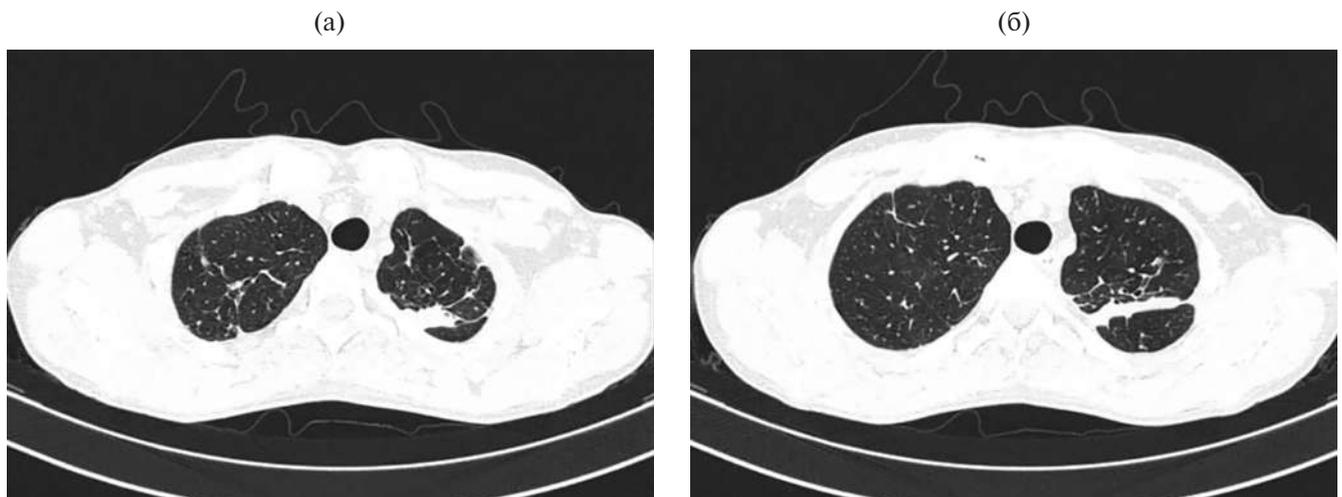


Рисунок 4. Аксиальные срезы (а, б) КТ ОГК пациентки от 18.03.2019 (после 4 месяцев лечения по РХТ ВРaL)

Figure 4. Axial slices (a, b) of the chest CT scan of 18.03.2019 (after 4 months of treatment with BPaL)

При осмотре неврологом 08.04.2019 сознание ясное, высшие психические функции сохранены. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Функции пар черепных нервов сохранены в полном объеме. Проведена оценка двигательной системы. Атрофий мышц, фибриллярных и фасцикулярных подергиваний, гемипарезов, гипомимий, брадифрений, брадикинезий и гемиплегий нет. Объем активных движений в суставах в полном объеме. Проба Барре отрицательная. Мышечный тонус D = S. Отмечаются псевдогипертрофии мышц нижних конечностей и дистальная параплегия. Координация движений не нарушена. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей снижены (D = S), с нижних конечностей снижены (D = S). Патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность сохранена (D = S). Выявлена гиперестезия. Трофических расстройств голеней и стоп нет. Тазовые функции сохранены в полном объеме. Установлен диагноз: токсическая (лекарственная) дистальная моторно-сенсорная полинейропатия. Согласно рекомендациям невролога патогенетическое лечение было скорректировано и с 09.04.2019 продолжено следующим образом: преднизолон 120 мг + Мексидол® 5мл + NaCl 0,9% в/в капельно № 5; Цитофлавин® в/в капельно № 5; Октолипен® 30 мг в/в № 10; Габапентин® 900 мг/сут. – 3 недели; Нейромидин® 60 мг/сут. – 3 недели; Трентал® 400 мг/сут. – 2 недели.

При динамическом контроле 15.04.2019 в клиническом анализе крови все показатели находились в пределах вариантов нормы. В биохимическом анализе крови было обнаружено снижение уровня общего белка до 64,1 г/л при норме 66–87 г/л. Кроме того, было установлено повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 55,8 Ед/л (при норме до 31 Ед/л). Показатели коагулологического анализа крови находились в пределах референсных значений.

С 16.04.2019 был проведен курс вливания раствора альбумина 20% – 100 мл в/в № 5. Для устранения гепатотоксической реакции были назначены гепатопротекторы (Фосфоглив® 300 мг/сут. № 14).

По данным от 28.04.2019, жалобы на ощущение покалывания, онемения, отечность нижних конечностей сохранялись, боль стала более выраженной, временно подавлялась в/м введением трамадола 2,0. Пациентка по-прежнему передвигалась только с помощью сидячей каталки.

Решением врачебной комиссии от 29.04.2019 была полностью отменена противотуберкулезная ХТ и продолжено симптоматическое лечение согласно рекомендациям невролога до полного устранения НЛР. Общая длитель-

ность приема режима BPaL составила 25 недель.

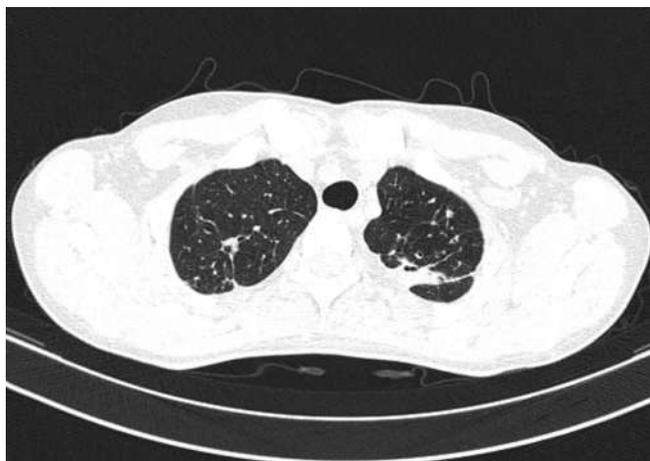
В клиническом анализе крови от 29.04.2019 все показатели находились в пределах вариантов нормы. В биохимическом анализе крови от 29.04.2019 активность АСТ снизилась до 39,8 Ед/л. Уровень общего белка нормализовался и составил 72,9 г/л. Решено было продолжить гепатопротекторную терапию.

При повторном осмотре невролога 07.05.2019 сознание ясное, высшие психические функции сохранены. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Функции пар черепных нервов сохранены в полном объеме. При оценке двигательной системы были выявлены фибриллярные и фасцикулярные подергивания мышц голеней и стоп, параплегия нижних конечностей. Мышечный тонус одинаково снижен в нижних конечностях. Координация движений не нарушена. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей живые (D = S), с нижних конечностей снижены (D < S). Патологические рефлексы не были выявлены. Поверхностная чувствительность в нижних конечностях снижена, глубокая сохранена. На коже голеней и стоп имелись трофические нарушения. Тазовые функции сохранены в полном объеме. С 08.05.2019 к лечению добавлен Прозерин® 30 мг/сут. – 2 недели; Мильгамма® 600 мг/сут.; доза Габапентина® повышена до 1800 мг/сут.; продолжен прием препаратов Октолипен® 600 мг/сут.; Цитофлавин® в/в капельно № 10. С 07.05.2019 присоединены лазеротерапия – лазер «Мустанг» на область правой подвздошной артерии по 8 мин № 2, по 10 мин. № 6–8, далее на тыл стопы по 2 мин. и по 1 мин. на лодыжечные артерии с двух сторон совместно с местным применением мази троксерутин и курс лечебной гимнастики с растяжением мышц нижних конечностей и упражнения на растяжение и укрепление мышечно-связочного аппарата нижних конечностей.

С 13.05.2019 пациентка стала отмечать улучшение общего самочувствия, боль в стопах уменьшилась, пациентка начала передвигаться по палате с опорой. С 20.05.2019 боли в нижних конечностях значительно уменьшились, пациентка стала самостоятельно передвигаться в пределах отделения.

Показатели клинического, биохимического и коагулологического анализов крови от 20.05.2019 были в пределах вариантов нормы. В анализах мокроты от 20.05.2019 методом люминисцентной микроскопии КУМ не обнаружены, методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена.

С учетом явлений непереносимости ранее проводимой ХТ, наличия данных о ШЛУ МБТ



**Рисунок 5.** Аксиальный срез КТ ОГК от 01.04.2021 (спустя 2 года после отмены противотуберкулезной химиотерапии)

**Figure 5.** An axial slice of the chest CT scan of 01.04.2021 (2 years after treatment completion)

на заседании врачебной комиссии 24.05.2019 было принято решение о возобновлении ХТ с 27.05.2019 в объеме: В<sub>q</sub> – 0,4 1 р/д. № 14, далее по 0,2 3 раза в неделю, спарфлоксацин 0,4 однократно, далее по 2 мг/сут., циклосерин 0,25 2 раза в день на фоне приема гепатопротекторной (Карсил® 70 мг/сут., метионин 750 мг/сут.), нейрометаболической (глутаминовая кислота 1500 мг/сут., глицин 300 мг/сут.), витаминотерапии – витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> (растворы тиамин, пиридоксин по 1,0 в/м через день) с удовлетворительной переносимостью. Общий срок прерывания химиотерапии составил 4 недели.

В противотуберкулезном диспансере по месту жительства в течение 3 месяцев пациентка продолжала ХТ в указанном объеме с последующей ее отменой. Двадцать шестого августа 2019 г. пациентке было предложено хирургическое лечение, от которого она воздержалась.

После окончания лечения пациентка регулярно проходила обследование. На 01.04.2021 общее состояние пациентки было удовлетворительное. Жалоб не предъявляла. Масса тела 58 кг, рост 168 см, ИМТ возрос до 20,6. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, умеренной влажности, сыпи нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. ЧДД 16 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 76 в 1 мин., пульс 76 в 1 мин., умеренного наполнения и напряжения. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Край печени не выступал из-под

реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. На КТ ОГК от 01.04.2021 отмечались посттуберкулезные изменения в виде плотного участка цирроза в верхней доле левого легкого и мелких кальцинированных очагов, признаки рецидива ТБ отсутствовали (рис. 5).

Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Функции пар черепных нервов сохранены в полном объеме. Атрофий мышц, фибриллярных и фасцикулярных подергиваний, гемипарезов, гипомимий, брадифрений, брадикинезий, псевдогипертрофий и гемиплегий нет. Объем активных движений в суставах в полном объеме. Проба Барре отрицательная. Мышечный тонус D = S. Координация движений не нарушена. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей снижены (D = S), с нижних конечностей снижены (D = S). Патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность сохранена (D = S). Трофических расстройств нет. Тазовые функции сохранены в полном объеме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует возможность развития и устранения серьезной НЛР – токсической полинейропатии на фоне лечения по новому короткому РХТ ВРaL больной с ШЛУ ТБ. Показана возможность развития тяжелой НЛР, которая в данном РХТ наиболее вероятно была вызвана длительным приемом Lzd в высокой (1200 мг) дозе. Полезным для врачей является опыт комплексного подхода к лечению последствий токсического воздействия Lzd. Для своевременного выявления первых признаков возможных нейротоксических реакций на Lzd нужно проводить мониторинг, включающий в себя осмотр пациентов неврологом, оценку периферической нейропатии с использованием камертона и грамотную коррекцию противотуберкулезной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 2015, 68 с.
2. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016;15(1):7. DOI: 10.1186/s12941-016-0156-y
3. Bano S., Nawaz A., Numan A. et al. A Case report and literature review of the outcome of linezolid-induced optic and peripheral neuropathy in patients

- with multidrug-resistant pulmonary TB. *Front Neurol*, 2022;24(13):908584. DOI: 10.3389/fneur.2022.908584
4. Bressler A.M., Zimmer S.M., Gilmore J.L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis*, 2004;4(8):528-531. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01109-0
  5. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S. et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2022;387(9):810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430
  6. Deb U., Biswas S. Pretomanid: The latest USFDA-approved anti-tuberculosis drug. *Indian J Tuberc*, 2021;68(2):287-291. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.09.003
  7. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*, 2014;371(8):723-732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865
  8. Esmail A., Diacon A.H., Conradie F. et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2021;25(6):453-460. DOI: 10.5588/ijtld.21.0035
  9. Gao J.T., Du J., Wu G.H. et al. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety. *Infect Dis Poverty*, 2021;10(1):32. DOI: 10.1186/s40249-021-00819-2
  10. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  11. Guglielmetti L., Le Dû D., Veziris N. et al. Is bedaquiline as effective as fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J*, 2016;48(2):582-583. DOI: 10.1183/13993003.00411-2016
  12. Haley C.A., Macias P., Jasuja S. et al. Novel 6-month treatment for drug-resistant tuberculosis, United States. *Emerg Infect Dis*, 2021;27(1):332-334. DOI: 10.3201/eid2701.203766
  13. Jaspard M., Butel N., El Helali N. et al. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France. *Emerg Infect Dis*, 2020;26:1792-1800. DOI: 10.3201/eid2608.191499
  14. Karuppanasamy D., Raghuram A., Sundar D. Linezolid-induced optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*, 2014;62:497. DOI: 10.4103/0301-4738.118451
  15. Migliori G.B., Eker B., Richardson M.D. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2009;34(2):387-393. DOI: 10.1183/09031936.00009509
  16. Ndjeka N., Schnippel K., Master I. et al. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*, 2018;52(6):1801528. DOI: 10.1183/13993003.01528-2018
  17. Oлару I.D., Lange C., Indra A. et al. High rates of treatment success in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis by individually tailored treatment regimens. *Ann Am Thorac Soc*, 2016;13(8):1271-1278. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-845OC
  18. Pontali E., Visca D., Centis R. et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2018;24(3):244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
  19. Solans B.P., Imperial M.Z., Olugbosi M., Savic R.M. Analysis of dynamic efficacy endpoints of the Nix-TB trial. *Clin Infect Dis*, 2023;76(11):1903-1910. DOI: 10.1093/cid/ciad051
  20. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*, 2016;387:2486-2487.
  21. Vazquez J.A., Arnold A.C., Swanson R.N. et al. Safety of long-term use of linezolid: results of an open-label study. *Ther Clin Risk Manag*, 2016;12:1347-1354. DOI: 10.2147/TCRM.S109444
  22. Zhang X., Falagas M.E., Vardakas K.Z. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*, 2015;7:603-615. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10

## REFERENCES

1. Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of pulmonary TB with multiple or extensive drug resistance. 2015, 68 p. (In Russ.)
2. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016;15(1):7. DOI: 10.1186/s12941-016-0156-y
3. Bano S., Nawaz A., Numan A. et al. A Case report and literature review of the outcome of linezolid-induced optic and peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant pulmonary TB. *Front Neurol*, 2022;24(13):908584. DOI: 10.3389/fneur.2022.908584
4. Bressler A.M., Zimmer S.M., Gilmore J.L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis*, 2004;4(8):528-531. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01109-0
5. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S. et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2022;387(9):810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430
6. Deb U., Biswas S. Pretomanid: The latest USFDA-approved anti-tuberculosis drug. *Indian J Tuberc*, 2021;68(2):287-291. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.09.003
7. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*, 2014;371(8):723-732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865
8. Esmail A., Diacon A.H., Conradie F. et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2021;25(6):453-460. DOI: 10.5588/ijtld.21.0035
9. Gao J.T., Du J., Wu G.H. et al. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety. *Infect Dis Poverty*, 2021;10(1):32. DOI: 10.1186/s40249-021-00819-2
10. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Guglielmetti L., Le Dû D., Veziris N. et al. Is bedaquiline as effective as fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J*, 2016;48(2):582-583. DOI: 10.1183/13993003.00411-2016

12. Haley C.A., Macias P., Jasuja S. et al. Novel 6-month treatment for drug-resistant tuberculosis, United States. *Emerg Infect Dis*, 2021;27(1):332-334. DOI: 10.3201/eid2701.203766
13. Jaspard M., Butel N., El Helali N. et al. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France. *Emerg Infect Dis*, 2020;26:1792-1800. DOI: 10.3201/eid2608.191499
14. Karuppanasamy D., Raghuram A., Sundar D. Linezolid-induced optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*, 2014;62:497. DOI: 10.4103/0301-4738.118451
15. Migliori G.B., Eker B., Richardson M.D. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2009;34(2):387-393. DOI: 10.1183/09031936.00009509
16. Ndjeka N., Schnippel K., Master I. et al. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*, 2018;52(6):1801528. DOI: 10.1183/13993003.01528-2018
17. Olaru I.D., Lange C., Indra A. et al. High rates of treatment success in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis by individually tailored treatment regimens. *Ann Am Thorac Soc*, 2016;13(8):1271-1278. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-845OC
18. Pontali E., Visca D., Centis R. et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2018;24(3):244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
19. Solans B.P., Imperial M.Z., Olugbosi M., Savic R.M. Analysis of dynamic efficacy endpoints of the Nix-TB trial. *Clin Infect Dis*, 2023;76(11):1903-1910. DOI: 10.1093/cid/ciad051
20. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*, 2016;387:2486-2487.
21. Vazquez J.A., Arnold A.C., Swanson R.N. et al. Safety of long-term use of linezolid: results of an open-label study. *Ther Clin Risk Manag*, 2016;12:1347-1354. DOI: 10.2147/TCRM.S109444
22. Zhang X., Falagas M.E., Vardakas K.Z. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*, 2015;7:603-615. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Шорохова Виолетта Андреевна – к.м.н., младший научный сотрудник, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии  
Тел.: +7 (499) 785-30-23  
E-mail: shelakova.07@inbox.ru

Тихонов Алексей Михайлович – к.м.н., врач фтизиатр, отдел фтизиатрии  
Тел.: +7 (499) 785-90-52  
E-mail: alexft@bk.ru

Абдуллаев Ризван Юсифович – д.м.н., профессор, зав. отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии  
Тел.: +7 (499) 785-30-23  
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

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

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Тел.: +7 (499) 169-99-92  
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

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

*Violetta A. Shorokhova*, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher,  
Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry  
Tel.: +7 (499) 785-30-23  
E-mail: shelakova.07@inbox.ru

*Aleksey M. Tikhonov*, Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist, Phthisiology Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-52  
E-mail: alexft@bk.ru

*Rizvan Yu. Abdullaev*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Pathomorphology,  
Cell Biology and Biochemistry  
Tel.: +7 (499) 785-30-23  
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

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

*Oksana G. Komissarova*, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment,  
Central TB Research Institute; Professor of Phthisiology Department, N.I. Pirogov Russian National  
Research Medical University  
Tel.: +7 (499) 169-99-92  
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

## ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЕДАКВИЛИНА В РЕЖИМЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКА С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

© 2024 г. Крушинская Е.А.<sup>1</sup>, Панова Л.В.<sup>1</sup>, Березницкая В.В.<sup>2</sup>,  
Овсянкина Е.С.<sup>1</sup>, Пискунова О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава  
России, г. Москва, Россия

Поступила 20.05.2023

**Для цитирования:** Крушинская Е.А., Панова Л.В., Березницкая В.В., Овсянкина Е.С., Пискунова О.А. Пролонгированное применение бедаквилина в режиме химиотерапии у подростка с диссеминированным туберкулезом легких и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):72-79. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-72-79>

Представлено клиническое наблюдение позднего выявления двустороннего распространенного деструктивного туберкулеза (ТБ) легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя у подростка, демонстрирующее возможность эффективного и безопасного назначения пролонгированного курса бедаквилина (Bq) в комплексном лечении. Мультидисциплинарный комплексный подход в лечении с проведением двухэтапного хирургического вмешательства и консультативной помощью детского кардиолога позволил завершить основной курс противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) и достичь успешного результата лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез, бедаквилин, широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, подростки.

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100210-4 «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-72-79

## PROLONGED USE OF BEDAQUILINE IN THE TREATMENT OF AN ADOLESCENT WITH DISSEMINATED EXTENSIVELY DRUG RESISTANT PULMONARY TB

Krushinskaya E.A.<sup>1</sup>, Panova L.V.<sup>1</sup>, Bereznitskaya V.V.<sup>2</sup>, Ovsyankina E.S.<sup>1</sup>, Piskunova O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central TB Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 20.05.2023

**For citation:** Krushinskaya E.A., Panova L.V., Bereznitskaya V.V., Ovsyankina E.S., Piskunova O.A. Prolonged use of Bedaquiline in the treatment of an adolescent with disseminated extensively drug resistant pulmonary TB. CTRI Bulletin. 2024;8(1):72-79. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-72-79>

The article describes a clinical case of delayed diagnosis of bilateral advanced destructive pulmonary TB with extensive drug resistance (XDR) in an adolescent. Effective and safe prolonged use of bedaquiline (Bq) in the complex treatment was demonstrated. A multidisciplinary approach to treatment with two-stage surgery and consultation from a pediatric cardiologist allowed completing the main course of TB treatment and achieving successful treatment outcome.

**Keywords:** tuberculosis, bedaquiline, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, adolescents.

The article was prepared under research topic no. 122041100210-4 "The complex approach to diagnosis and treatment of pulmonary TB in children and adolescents".

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2018 по 2022 г. в мире ТБ органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) зарегистрирован у 17 700 детей [7]. Данных о заболеваемости ТБ органов дыхания с ШЛУ МБТ в этой возрастной группе нет.

В Российской Федерации, несмотря на снижение заболеваемости ТБ детей и подростков за последние 5 лет (2017 г. – 9,6 и 21,2%; 2021 г. – 6,7 и 12,3%), доля МЛУ МБТ среди бактериовыделителей сохраняется на высоком уровне – 35,6 и 41,3% (2021) [2]. Эффективность лечения ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике не отражена.

Bq относится к препаратам группы А для лечения ТБ с МЛУ МБТ, в Российской Федерации его применение у пациентов детской возрастной группы разрешено с 6-летнего возраста [1]. В 2022 г. ВОЗ одобрила назначение препарата детям с рождения [6]. При включении в схему ХТ противотуберкулезных препаратов, обладающих кардиотоксическим действием, требуется тщательный мониторинг переносимости. В настоящее время существует единый подход для оценки развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, не учитывающий функциональные особенности гормональной регуляции и лабильность вегетативной нервной системы у детей и подростков [1].

С 2016 г. российскими и зарубежными учеными проводится открытое многоцентровое исследование по изучению применения Bq у детей в возрасте от 0 до 18 лет [3]. Авторы отмечают отсутствие удлинения интервала QTc > 460 мс и летальных исходов при назначении Bq сроком на 24 недели. Окончательные результаты исследования ожидаются в 2025 г. В систематическом обзоре Nasiri M.J. et al. (2022) отражены результаты эффективного и безопасного совместного применения деламаида и Bq, показатель успешного лечения составил 75,2% [4]. Однако в данном исследовании отсутствует информация о применении и оценке эффективности в детской возрастной группе. Pесога F. et al. (2021) подчеркивают эффективность применения Bq у детей, однако авторы обращают свое внимание на недостаточное изучение вопросов безопасности и мониторинга побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [5].

В нашей клинике Bq применяется в режимах ХТ ТБ органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков с апреля 2015 г. В настоящее время есть опыт пролонгированного применения Bq (более 48 недель).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка У., 16 лет.

### Эпидемиологический анамнез

Контакт с больной ТБ тетей (диагноз «инфильтративный туберкулез легких в фазе обсеменения, МБТ(+)», данных о лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ нет, от лечения уклонялась) с 2017 г.

### Фтизиатрический анамнез

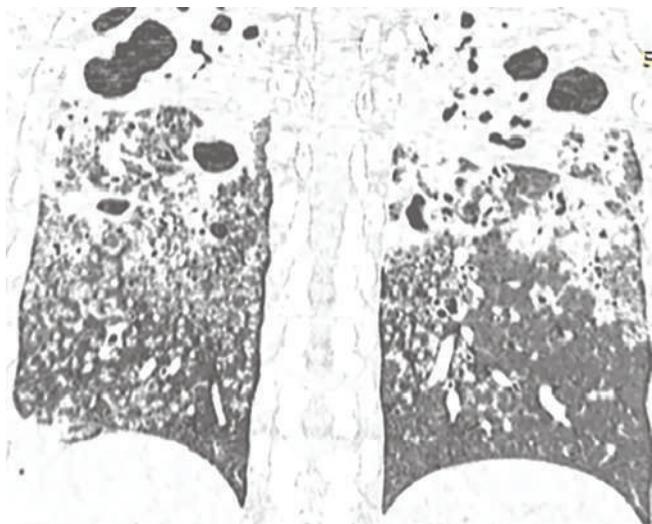
Вакцинирована БЦЖ в роддоме, поствакцинальный рубчик 5 мм; ревакцинирована в 7 лет, рубчик 4 мм. Туберкулинодиагностика проводилась регулярно. В 2017 г. зафиксирован выраженный туберкулиновый ответ, к фтизиатру не направлялась, обследование по поводу контакта не проводилось.

### Анамнез заболевания

ТБ впервые выявлен в феврале 2020 г. при обращении за медицинской помощью с жалобами на продуктивный кашель, повышение температуры тела до 38 °С. Лечилась симптоматическими средствами без эффекта. С учетом сохранявшихся жалоб девочка была направлена на госпитализацию в инфекционное отделение районной больницы. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) – картина тотальной двусторонней пневмонии (рентгенограмма не представлена). Назначена антибактериальная терапия. При исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ)+++. По результатам исследования заподозрен ТБ. Была направлена на обследование и лечение в противотуберкулезный стационар по месту жительства, где находилась 4 месяца. При поступлении в мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК МБТ. Тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ в системе GeneXpert выявил устойчивость к рифампицину (R).

На компьютерной томограмме (КТ) ОГК в верхних долях легких участки консолидации с множественными полостями распада, очаги отсева во всех отделах легких сливного характера (рис. 1).

Был установлен клинический диагноз «инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ(+). ЛУ МБТ (R)». В соответствии с результатом ТЛЧ была назначена противотуберкулезная терапия пиразинамидом, этамбутолом,



**Рисунок 1.** Фронтальная реконструкция КТ ОГК (легочное окно) при выявлении

**Figure 1.** Frontal reconstruction of a chest CT scan (lung window) at detection

амикацином, левофлоксацином, ПАСК, цикло-серинном, амоксициллином (ZEAmLfxPasCsAmx), получено 125 доз. За время лечения отмечено ухудшение общего самочувствия, нарастание дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, сохранение бактериовыделения.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии девочка для продолжения лечения была направлена в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ», куда поступила в июле 2020 г.

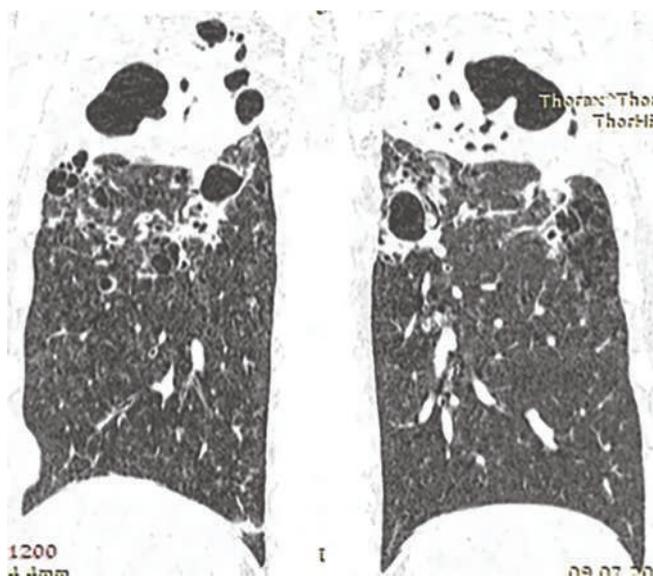
Жалобы при поступлении: слабость, сонливость, снижение аппетита, продуктивный кашель в течение дня, одышка в покое, затруднение вдоха, сердцебиение, отсутствие *mensis*. Общее состояние тяжелое за счет выраженных симптомов воспалительной интоксикации (слабость, сонливость, аппетит снижен, тахикардия, нарушение менструального цикла) и легочно-сердечной недостаточности. Девочка апатична, быстро устает при разговоре. Температура тела не повышена. Двигательная активность снижена, предпочитает находиться в лежачем положении с приподнятым головным концом. Аускультативно в легких дыхание ослаблено по боковой поверхности справа ниже V ребра от задней до передней подмышечной линии, в остальных отделах правого легкого и в левом легком дыхание жесткое, по всем легочным полям выслушиваются влажные хрипы. Частота дыхания 27 в минуту. Тахикардия 130 ударов в минуту. По остальным органам и системам без патологии.

### Результаты лабораторных и инструментальных исследований при поступлении

В мокроте 3-кратно методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ. В тест-системе BACTEC MGIT 960 выявлен рост МБТ. Проведены ТЛЧ МБТ в тест-системах «СИНТОЛ» и BACTEC MGIT 960: определена устойчивость к HRZEAmLfxPas, а также к этионамиду (Eto), капреомицину (Cm), моксифлоксацину (Mox). ТЛЧ МБТ к циклосерину не проводили. По данным ТЛЧ, чувствительность возбудителя была сохранена только к линезолиду (Lzd) и Bq.

В клиническом анализе крови: гемоглобин снижен до 113 г/л, СОЭ повышена до 34 мм/ч. В биохимическом анализе крови: СР-Б – 4 мг/л. ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 105 ударов в 1 минуту. ЭХО-КГ: при проведении исследования функциональных и анатомических изменений не выявлено. Исследование функции внешнего дыхания и бронхоскопия не проводились с учетом тяжелого состояния пациентки.

На КТ ОГК в верхних долях легких участки консолидации имели сливной характер с множественными полостями распада на всем протяжении легочной ткани (размером до 3,5 см), определялись множественные очаги, в проекции S9–10 справа визуализировалось плевральное осумкование (рис. 2).



**Рисунок 2.** Фронтальная реконструкция КТ ОГК (легочное окно) при поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ»: множественные полости распада, участки массивной сливной инфильтрации в верхних долях легких, эмпиема справа

**Figure 2.** Frontal reconstruction of a chest CT scan (lung window) at admission to hospital: multiple cavities, areas of massive merging infiltration in the lung upper lobes, empyema on the right

На основании результатов дообследования в клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» был установлен клинический диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, МБТ(+). ШЛУ МБТ (HRZEEtoAmCmLfxMoxPas). Эмпиема справа. Осложнения: ДН II, ХСН IIA, III ФК.

До получения результатов ТЛЧ МБТ в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960 противотуберкулезная ХТ проводилась по стандартному IV режиму с учетом данных ЛУ МБТ (R), полученных по месту жительства. Bq был включен в схему ХТ после проведения врачебной комиссии и подписанного информированного согласия опекунов. Схемы лечения и коррекция ХТ представлены в таблице 1.

Через 4 дня после назначения Bq была отмечена его неудовлетворительная переносимость в виде удлинения интервала QTc на фоне тахикардии, что потребовало отмены препарата и назначения кардиотропной терапии. В последующем с учетом результатов ТЛЧ МБТ, тяжелого клинического состояния пациентки и невозможности формирования полноценной схемы ХТ была проведена консультация кардиолога с целью решения вопроса о возможности возобновления приема Bq. Кардиологом была рекомендована кардиотропная терапия (табл. 1) с суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру: после назначения терапии панангином

Таблица 1. Схемы ХТ и причины их коррекции

Table 1. Chemotherapy regimens and causes of their correction

Схема ХТ	Коррекция лечения	Причины
ZPtoCsSfxLzdBq – 4 дозы	Отмена Bq Инфузионная и кардиопротекторная терапия (14 дней)	Боли в области сердца, удлинение интервала QTc до 457 мс
ZPtoCsSfxLzd – 23 дозы	Отменены Z и Pto	В тест-системе ВАСТЕС MGIT 960 определена ШЛУ МБТ (HRZEEtoAmCmLfxMoxPas)
CsSfxLzdImpAmx – 11 доз	Отменен Imp	Неустранимые тошнота и рвота
1. С учетом данных ТЛЧ МБТ, распространенности специфического процесса, сохранения бактериовыделения, тяжелого клинического состояния пациентки по жизненным показаниям решено восстановить Bq в схеме ХТ. 2. Проведена консультация детского кардиолога-аритмолога		
CsSfxLzdAmx – 5 доз	Назначена метаболическая терапия панангином и терапия β-адреноблокаторами	Легочно-сердечная недостаточность, тахикардия 133 уд. в мин.
Повторная консультация детского кардиолога: отмечено уменьшение выраженности тахикардии (ЧСС – 97 уд. в мин.), адаптация показателей интервала QTc (442 мс) к ЧСС. Возможно включение в схему терапии Bq		
CsSfxLzdAmxBq – 44 дозы	Отменен Amx	Неустранимые явления стоматита
CsSfxLzdBq – 362 доз	Продолжена метаболическая терапия и терапия β-адреноблокаторами	Уменьшение тахикардии, адаптация QTc к ЧСС ЧСС – 105 уд. в мин., QTc – 392 мс
Проведен 1-й этап хирургического лечения (к 15 месяцам лечения)		
CsSfxLzdBq – 150 доз	Продолжена метаболическая терапия и терапия β-адреноблокаторами	Уменьшение тахикардии, адаптация QTc к ЧСС ЧСС – 94 уд. в мин., QTc – 424 мс
К 21-му месяцу лечения проведен 2-й этап хирургического лечения		
CsSfxLzdBq – 25 доз	Отмена Cs	Эмоциональная лабильность, плаксивость
SfxLzdBq – 63 дозы	Продолжена метаболическая терапия и терапия β-адреноблокаторами	Компенсация сердечной недостаточности, ЧСС – 79 уд. в мин., QTc – 420 мс

МБТ – микобактерии туберкулеза, ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость, ХТ – химиотерапия, Z – пиразинамид, Pto – протионамид, Cs – циклосерин, Sfx – спарфлоксацин, Lzd – линезолид, Bq – бедаквилаин, R – рифампицин, E – этамбутол, Eto – этионамид, Am – амикацин, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mox – моксифлоксацин, Pas – парааминосалициловая кислота, Imp – имипенем, Amx – амоксициллин

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*, DST – drug susceptibility testing, HR – heart rate, XDR – extensive drug resistance, ChT – chemotherapy, Z – pyrazinamide, Pto – prothionamide, Cs – cycloserine, Sfx – sparfloxacin, Lzd – linezolid, Bq – bedaquiline, R – rifampicin, E – ethambutol, Eto – ethionamide, Am – amikacin, Cm – capreomycin, Lfx – levofloxacin, Mox – moxifloxacin, Pas – para-aminosalicylic acid, Imp – imipenem, Amx – amoxicillin

и  $\beta$ -адреноблокаторами отмечалось уменьшение тахикардии (со 133 до 105 уд. в мин.) и нормализация интервала QT/QTc (348/442 мс), что позволило безопасно продолжить прием Вq.

В течение всего периода лечения проводился **кардиологический мониторинг**: ЭКГ в положении лежа/стоя первый месяц – 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц с оценкой интервала QT/QTc: (норма у детей 0–18 лет – 360–440 мс); ЭХО-КГ при поступлении; суточное мониторирование по Холтеру: до начала противотуберкулезной терапии, через 1 месяц от начала терапии, при удлинении интервала QTc согласно разработанной запатентованной методике (Патент № 2783061). По данным ЭКГ, в динамике сохранялась синусовая тахикардия (ЧСС: 90–106 уд. в мин.), незначительное удлинение интервала QT/QTc (диапазон составлял от 450 до 469 мс). Удлинение интервала QTc до 469 мс связано в сохраняющейся тахикардией и нарушением адаптации интервала QTc к ЧСС, но не с кардиотоксическим действием Вq. С целью коррекции признаков сердечной недостаточности, адаптации интервала QTc к ЧСС, пациентка весь период лечения получала терапию  $\beta$ -адреноблокаторами.

Перед выпиской была проведена консультация кардиолога, рекомендована постепенная отмена  $\beta$ -адреноблокаторов (по схеме). При контроле суточного мониторирования по Холтеру после отмены кардиотропной терапии: показатели ЧСС (80 уд. в мин.) и интервала QT/QTc (407/443 мс) – в пределах нормы.

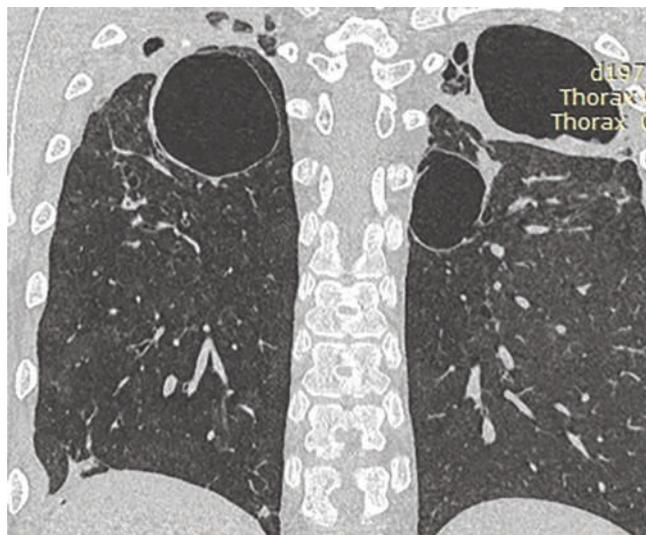
С учетом тяжелого клинического состояния пациентки, выраженных симптомов интоксикации и легочно-сердечной недостаточности, плохой переносимости противотуберкулезных препаратов отмечалось торпидное течение туберкулезного процесса. Стабилизация специфического процесса, по данным КТ ОГК, в динамике была достигнута только к 15-му месяцу лечения (рис. 3).

В итоге исходом торпидно текущего диссеминированного ТБ легких в фазе распада стало формирование двустороннего фиброзно-кавернозного ТБ легких.

### Хирургическое лечение

Была проведена консультация торакального хирурга, рекомендовано двухэтапное хирургическое лечение.

Первый этап хирургического лечения был проведен к 15 месяцам лечения: видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) справа, комбинированная резекция легкого (верхняя лобэктомия, анатомическая резекция S6 с частью S9, краевая резекция S5, удаление каземом плевры).



**Рисунок 3.** Фронтальная реконструкция КТ ОГК (легочное окно) перед первым этапом хирургического лечения: верхние доли легких значительно уменьшены в объеме, сохраняются крупные полости размерами 54 × 33 мм слева и 34 × 36 мм справа, участки пневмосклероза, во всех сегментах множественные мелкие плотные очаги

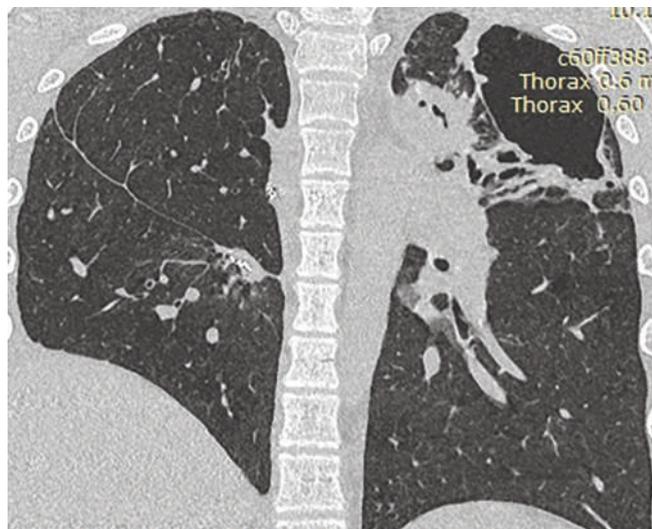
**Figure 3.** Frontal reconstruction of a chest CT scan (lung window) before the first stage of surgical treatment: lung upper lobes with significantly reduced volume, persistent large cavities (54 × 33 mm on the left and 34 × 36 mm on the right), pneumosclerosis areas, multiple small solid foci in all segments

Послеоперационный период протекал без осложнений. КТ ОГК проведена через 2 месяца после операции: прогрессирования туберкулезного процесса не отмечено.

Через 6 месяцев после первого этапа хирургического лечения (21 мес. лечения), по данным КТ ОГК, отмечалось сохранение гигантской каверны с фиброзными стенками в левом легком (рис. 4).

Второй этап хирургического лечения: ВАТС слева, комбинированная резекция легкого (анатомическая резекция S1-2, S3, краевая резекция S6). Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным КТ ОГК, через 2 месяца после 2-го этапа хирургического лечения: прогрессирования туберкулезного процесса не отмечено.

С учетом умеренной активности туберкулезного процесса по данным патоморфологического исследования операционного материала, отсутствия роста МБТ в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960 в операционном материале (несмотря на обнаружение в нем КУМ и ДНК МБТ), отсутствия осложнений в послеоперационном периоде и общего срока противотуберкулезной ХТ (23 мес.) было



**Рисунок 4.** Фронтальная реконструкция КТ ОГК (легочное окно) перед вторым этапом хирургического лечения: картина фиброзно-кавернозного ТБ левого легкого, послеоперационные изменения правого легкого

**Figure 4.** Frontal reconstruction of a chest CT scan (lung window) before the second stage of surgical treatment: fibrocavernous TB in the left lung, post-operative changes in the right lung

**Таблица 2.** Динамика туберкулезного процесса за время лечения

**Table 2.** The dynamics of TB process during treatment

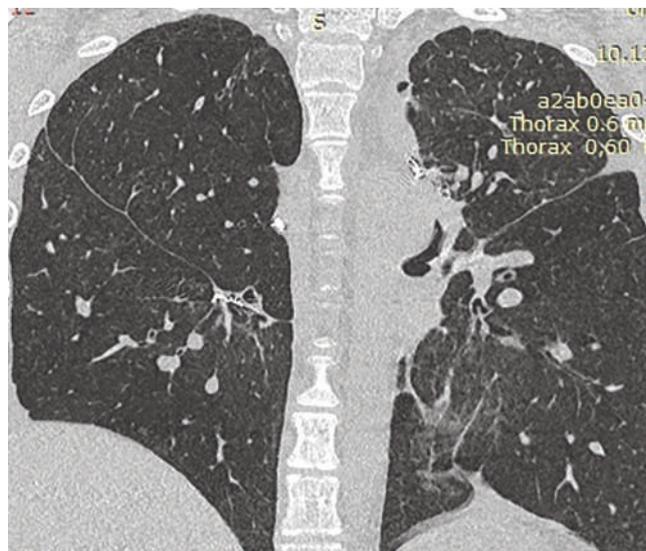
Показатели	Месяцы лечения
Прекращение бактериовыделения	4-й
Клиническая динамика: 1) исчезновение симптомов туберкулезной интоксикации (исчезновение слабости в течение дня, повышение двигательной активности, улучшение аппетита); 2) нормализация уровня гемоглобина в клиническом анализе крови; 3) нормализация показателя ЧСС	4-й
Рентгенологическая динамика: 1) сохранение множественных полостей распада в обоих легких (тенденция к формированию фиброзно-кавернозного ТБ легких); 2) рассасывание сливной перикавитарной инфильтрации в верхних отделах легких	6-й  15-й
1-й этап хирургического лечения	15-й
2-й этап хирургического лечения	21-й
1) Нормализация ЧДД; 2) отсутствие признаков обострения туберкулезного процесса в легких	23-й

ТБ – туберкулез, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений

TB – tuberculosis, RR – respiratory rate, HR – heart rate

решено завершить основной курс противотуберкулезной ХТ через 3 месяца после проведения 2-го этапа хирургического лечения. Стоит отметить, что прием Вq продолжался весь период лечения в клинике – 23 месяца. Динамика процесса за время лечения представлена в таблице 2.

Пациентка выписана по завершении основного курса противотуберкулезной ХТ в стабильном состоянии под наблюдение ПТД по месту жительства с клиническим диагнозом: «очаговый туберкулез легких в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ(-). ШЛУ МБТ (HRZEEtoAmCmLfxMoxPas). Состояние после VATC слева комбинированной резекции легкого (анатомическая резекция S1-2, S3, краевая резекция части S6 по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза; VATC справа, комбинированной резекции легкого



**Рисунок 5.** Фронтальная реконструкция КТ ОГК (легочное окно) перед выпиской: правое легкое уменьшено в объеме за счет резекции: определяется культя верхнедолевого бронха и цепочки металлических скоб в области корня, от корня легкого до периферии с незначительной перифокальной инфильтрацией. Слева: от корня легкого до периферии по краю S6 и парамедиастинально визуализируются цепочки металлических скоб с умеренной перифокальной инфильтрацией. В легочной паренхиме на всем протяжении определяются тяжи, немногочисленные плотные и частично кальцинированные очаги

**Figure 5.** Frontal reconstruction of a chest CT scan (lung window) before discharge from hospital: the right lung has reduced volume due to resection: a stump of the upper lobe bronchus and chains of steel staples in the root area, from the lung root to the periphery with insignificant perifocal infiltration. On the left: chains of steel staples with moderate perifocal infiltration are visualized from the lung root to the periphery along the edge of S6. Strands, few solid and partially calcified foci are observed throughout the lung parenchyma

(верхняя лобэктомия, анатомическая резекция части S6 с частью S9, краевая резекция S5, удаления каземом плевры) по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза».

На рисунке 5 представлена картина изменений в легких пациентки перед выпиской, после 23 месяцев противотуберкулезной ХТ и 2 этапов хирургического лечения по поводу сформировавшегося фиброзно-кавернозного ТБ легких.

В легочной паренхиме на всем протяжении определяются тяжи, немногочисленные плотные и частично кальцинированные очаги.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность эффективного пролонгированного применения В<sub>q</sub> в комплексном лечении подростка с распространенным деструктивным ТБ легких и ШЛУ МБТ. Показана возможность сохранения в схеме ХТ В<sub>q</sub> при проведении расширенного кардиологического мониторинга. Индивидуализированный подход к мониторингу переносимости В<sub>q</sub> с выбором в качестве биомаркера внутрижелудочковой проводимости интервала QT позволил исключить кардиотоксическую реакцию на В<sub>q</sub> и интерпретировать выявленные изменения как функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные тяжестью основного заболевания. Междисциплинарное взаимодействие фтизиатров, хирургов и детского кардиолога-аритмолога позволило добиться положительного результата при лечении подростка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2022, с. 33-52.
2. Федеральный центр мониторинга туберкулеза. Ф. № 8, № 33. 2021 г.

3. Moodliar R., Aksenova V., Frias M.V.G. et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2021;25(9):716-724.
4. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2022;124(Suppl 1):90-103.
5. Pecora F., Dal Canto G., Veronese P., Esposito S. Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: The role of bedaquiline and delamanid. *Microorganisms*, 2021;9(5):1074.
6. Report of a WHO expert consultation on dosing to enable implementation of treatment recommendations in the WHO consolidated guidelines on the management of TB in children and adolescents. WHO, 2022, p. 8.
7. WHO global tuberculosis report 2022, p. 15. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (Accessed: 21.04.2023).

## REFERENCES

1. TB in children. Clinical recommendations. The Russian Society of Phthysiologists, 2022, pp. 33-52. (In Russ.)
2. The Federal centre for TB monitoring. Forms no. 8, 33, 2021. (In Russ.)
3. Moodliar R., Aksenova V., Frias M.V.G. et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2021;25(9):716-724.
4. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2022;124(Suppl 1):90-103.
5. Pecora F., Dal Canto G., Veronese P., Esposito S. Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: The role of bedaquiline and delamanid. *Microorganisms*, 2021;9(5):1074.
6. Report of a WHO expert consultation on dosing to enable implementation of treatment recommendations in the WHO consolidated guidelines on the management of TB in children and adolescents. WHO, 2022, p. 8.
7. WHO global tuberculosis report 2022, p. 15. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (Accessed 21.04.2023).

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Крушинская Екатерина Александровна – младший научный сотрудник, детско-подростковый отдел  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, детско-подростковый отдел  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

*Овсянкина Елена Сергеевна* – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник,  
зав. детско-подростковым отделом  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

*Пискунова Ольга Андреевна* – врач, подростковое отделение, детско-подростковый отдел  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

*Березницкая Вера Васильевна* – к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением нарушений  
сердечного ритма  
Тел.: +7 (499) 483-30-65  
E-mail: vera@pedklin.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

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

*Ekaterina A. Krushinskaya*, Junior Researcher, Children and Adolescents' Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

*Ludmila V. Panova*, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Children and Adolescent's  
Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

*Elena S. Ovsyankina*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher, Head, Children  
and Adolescent's Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

*Olga A. Piskunova*, Physician, Adolescents' Division, Children and Adolescent's Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
2, Taldomskaya St., 125412, Moscow, Russia

*Vera V. Bereznitskaya*, Candidate of Medical Sciences, Head, Department of Pediatric Heart Rhythm  
Disorders  
Tel.: +7 (499) 483-30-65  
E-mail: vera@pedklin.ru

## Из истории фтизиатрии

# 100 ЛЕТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2024 г. Андреева А.В.<sup>1</sup>, Кобелев И.М.<sup>2</sup>, Санников А.Л.<sup>1</sup>, Самбуров Г.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Россия

Поступила 25.10.2023

**Для цитирования:** Андреева А.В., Кобелев И.М., Санников А.Л., Самбуров Г.О. 100 лет противотуберкулезной службе Архангельской области. Вестник ЦНИИТ. 2024;8(1):80-90. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-80-90>

Статья посвящена истории противотуберкулезной службы Архангельской области – структуры, отметившей в 2023 г. вековой юбилей. В статье отражены ключевые даты и события, исторические личности и организации, которые внесли большой вклад в становление и развитие противотуберкулезной службы, в том числе деятельность кафедры фтизиопульмонологии Северного государственного медицинского университета (СГМУ) (ранее – Архангельский государственный медицинский институт, АГМИ).

*Ключевые слова:* противотуберкулезная служба, врач-фтизиатр, Архангельская область, фтизиопульмонология.

DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-80-90

---

## From the history of phthisiology

# 100 YEARS OF TB SERVICE IN ARKHANGELSK REGION

Andreeva A.V.<sup>1</sup>, Kobelev I.M.<sup>2</sup>, Sannikov A.L.<sup>1</sup>, Samburov G.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup> I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Submitted as of 25.10.2023

**For citation:** Andreeva A.V., Kobelev I.M., Sannikov A.L., Samburov G.O. 100 years of TB service in Arkhangelsk region. CTRI Bulletin. 2024;8(1):80-90. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-1-80-90>

The article is devoted to the history of TB service in Arkhangelsk region – a structure that celebrated its anniversary in 2023. It illuminates key dates and events, historical figures and organizations that made a great contribution to the establishment and development of TB service, including the Department of Phthisiopulmonology of the Northern State Medical University (NSMU), formerly Arkhangelsk State Medical Institute (ASMI).

*Keywords:* TB service, phthisiatrician, Arkhangelsk region, phthisiopulmonology.

**В** 2023 г. исполнилось 100 лет со дня основания противотуберкулезного диспансера и противотуберкулезной службы Архангельской области. История становления и развития представлена в отдельных публикациях и не имела широкого освещения, в то время как среди архангельских фтизиатров есть известные ученые и врачи, некоторые из которых удостоены высшей общественной награды Архангельской

области – звания лауреата Ломоносовской премии [2].

Первичные противотуберкулезные мероприятия на Европейском Севере России начали осуществляться задолго до создания специализированных учреждений. В Архангельской губернии еще в конце XIX в. представители Общества архангельских врачей проводили благотворительные акции – День Белого цветка (День Бе-

лой ромашки), в ходе которых собирались средства для помощи больным туберкулезом (ТБ). Ромашка стала символом данной акции потому, что входила в состав средств народной медицины, которые применяли при лечении ТБ. Врачи С.Ф. Гренков<sup>1</sup>, Г.М. Лейбсон<sup>2</sup> и Л.Б. Сербин<sup>3</sup>, являвшиеся членами Всероссийской лиги по борьбе с туберкулезом, стали инициаторами начала работ в 1913 г. по формированию первого туберкулезного санатория на Севере. Продвижение данной инициативы предваряли такие значимые события, как чтение публичных лекций, которые были посвящены аспектам противотуберкулезной борьбы, организация и проведение летних лагерей для детей, страдающих ТБ [1, 3].

Несмотря на обширное общественное освещение рассматриваемой проблемы через лекции, мероприятия, публикации, туберкулезный санаторий начал свою работу только через 10 лет после начала работ по его формированию. Он был назван в честь члена Всероссийского центрального исполнительного комитета от Архангельской губернии Я.А. Тимме<sup>4</sup>, который скончался от ТБ [4].

В 1918 г. при Народном комиссариате здравоохранения РСФСР была организована секция по борьбе с ТБ, в которую вошли крупнейшие фтизиатры. В стране началась организация бесплатных больниц и санаториев для больных ТБ. В Северном крае большое внимание было обращено на заводскую медицину, в связи с чем повсеместно создавались медицинские пункты и больницы на лесопильных заводах (Бакарица, Кегостров, Маймакса, Соломбала, Цигломень и др.), где были оборудованы хирургические, терапевтические, инфекционные, детские и родильные отделения, рентгенкабинеты. В медицинских учреждениях рабочих поселков периодически вводились ночные койки санаторного типа, появлялись первые противотуберкулезные

кабинеты. Основное туберкулезное отделение функционировало в Советской городской больнице г. Архангельска [1, 2].

В 1922 г. В.И. Ленин подписал декрет «О санитарных органах республики», что активизировало борьбу с социальными болезнями. Наравне с другими регионами в Северном крае развернулась работа по созданию лечебно-профилактических учреждений. Согласно приказу губернского отдела здравоохранения № 25 от 12.02.1923 врач Л.Б. Сербин организовал и возглавил Архангельский городской противотуберкулезный диспансер, который стал самым северным в стране. Через год следующим руководителем диспансера стал врач А.И. Данилов (его судьба неизвестна), далее была череда заведующих и реорганизаций в сфере противотуберкулезной службы [4].

В 1924 г. в Маймаксе был открыт первый районный противотуберкулезный кабинет, при котором работал ночной санаторий на 15 коек. В том же году был организован ночной санаторий в г. Шенкурске. Для рабочих лесной промышленности за счет средств профсоюза в 1925 г. был открыт санаторий на 60 коек для туберкулезных больных на железнодорожной станции Емца [11].

В Архангельском противотуберкулезном диспансере осуществлялся прием пациентов в амбулаторных условиях на 15 койко-мест. Персональный штат учреждения состоял из 11 медработников. С 1927 г. систематически проводилось профилактическое медицинское обследование рабочих на промышленных объектах (винно-водочный и пивной заводы, фабрики «Канат», «Северошвей», кожзавод, типография и др.), сотрудников образовательных организаций, а также детей дошкольного и школьного возраста. Были открыты туберкулезные диспансеры в пос. Маймакса и г. Шенкурске [11].

Медицинскими работниками в противотуберкулезных учреждениях (кабинетах) были выпускники медицинских школ, открывшихся на базе нескольких больниц в Архангельске, Молотовске, Вельске, Котласе, Нарьян-Маре и других населенных пунктах. Основной силой были медицинские сестры и фельдшеры, так как наблюдался острый дефицит врачей.

Дальнейшее развитие противотуберкулезной помощи напрямую связано с Архангельским государственным медицинским институтом (АГМИ), открытым в 1932 г., и историей взаимодействия кафедр, клиник и других учреждений. Научная мультидисциплинарность расширялась, что позволило добиться отличных результатов.

<sup>1</sup> Гренков Сергей Федорович (1865–1924) – доктор наук, выпускник Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург). Главный врач и зав. хирургическим отделением Архангельской больницы Приказа общественного призрения в 1906–1920 гг.

<sup>2</sup> Лейбсон Герман Михайлович (1870–1942) – выпускник медицинского факультета Императорского Юрьевского университета. С 1903 г. – врач Архангельской больницы Приказа общественного призрения. В период Русско-японской войны возглавлял санитарный отряд Архангельского Красного Креста.

<sup>3</sup> Сербин Лев Борисович (1866–1924) – фтизиатр, зав. холерным баракком, городской и участковый врач, зав. туберкулезным отделением городской больницы г. Архангельска.

<sup>4</sup> Тимме Яков Андреевич (1894–1922) – руководитель Архангельской РКП(б) в 1917–1922 гг.

В 1935 г. противотуберкулезный диспансер в Архангельске был расширен и переведен в новое здание центральной поликлиники, где были оборудованы рентгеновский кабинет с мощной для того времени аппаратурой, клиническая лаборатория, а также открыт стационар для больных на 100 коек [8].

Активно развивалась детская фтизиатрическая служба. В 1937 г. был создан костнотуберкулезный санаторий «Евда» в с. Красноборск Архангельской области (в сосновом бору на берегу реки Северной Двины, в здании дачи известного художника А.А. Борисова<sup>5</sup>). При санатории открылась семилетняя общеобразовательная школа. Первым директором стал Н.Г. Неверов, он организовал ремонтные работы в здании дачи для перестройки под лечебный корпус детского санатория.

В 1938 г. открылась туберкулезная больница «Лахта», которая располагалась на берегу озера в Исакогорском районе, где известный архангельский хирург профессор М.В. Алферов<sup>6</sup> открыл отделение по лечению костно-суставного ТБ. В том же году в Приморском районе был основан детский санаторий «Залохотье» на 35 коек [3].

Активными участниками дальнейшего развертывания противотуберкулезной сети были кандидат медицинских наук С.П. Сташко<sup>7</sup>, заслуженные врачи РСФСР Н.С. Голенищева<sup>8</sup> и К.И. Глазачева<sup>9</sup>, ставшие впоследствии главными врачами ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (АКПТД).

С 1938 по 1955 г. главным врачом противотуберкулезного диспансера работала выпускница Государственного института медицинских знаний (позже – 2-й Ленинградский медицинский институт) С.П. Сташко, которая внесла большой вклад в работу по организации борьбы с ТБ в Архангельской области. В 1950–1962 гг. С.П. Сташко работала ассистентом кафедры факультетской терапии АГМИ, где заложила основы обучения студентов вопросам туберкулезной инфекции. В 1959 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Ближайшие и отдаленные результаты лечения парааминосалициловой кислотой больных легочным туберкулезом».

В 1939 г. осуществилась реорганизация Архангельского городского туберкулезного диспансера в областной противотуберкулезный диспансер, ставший методическим, организационным и лечебным центром борьбы с ТБ областного значения. Были созданы туберкулезные кабинеты во многих городах (Котлас, Вельск, Онега, Нарьян-Мар) и туберкулезные санатории в Сольвычегодске и Красноборске [8].

В 1939 г. санаторий «Евда» возглавила выпускница Первого Ленинградского медицинского института М.Н. Фаворская<sup>10</sup>, которая бессменно руководила им до 1965 г. Под ее руководством санаторий был признан лучшим детским противотуберкулезным учреждением в РСФСР [6]. Преемником и продолжателем дела М.Н. Фаворской стала Т.А. Чуркина, которая руководила санаторием с 1965 по 1982 г.

В дальнейшем, с 1982 по 1984 г. и с 1988 по 2001 г., главным врачом санатория был Г.И. Бабиков (бывший пациент санатория). Большое исследование по истории санатория провела Е.Г. Сбродова<sup>11</sup>, возглавляющая санаторий в настоящее время. По ее инициативе санаторию было присвоено имя М.Н. Фаворской и создан музей.

В 1939 г. также был открыт противотуберкулезный детский санаторий в г. Сольвычегодске Архангельской области для лечения больных легочным ТБ. В 1940 г. в Вельском районе было создано еще два противотуберкулезных санатория

<sup>5</sup> Борисов Александр Алексеевич (1866–1934) – художник, первый живописец Арктики, писатель, общественный деятель, исследователь полярных земель, внесший значительный вклад в разработку вопросов транспортно-экономического освоения Севера.

<sup>6</sup> Алферов Михаил Васильевич (1883–1941) – общий и военный хирург, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии АГМИ (1936–1941), первый главный врач Архангельской станции переливания крови.

<sup>7</sup> Сташко Станислава Петровна (1899 г.р.) – главный врач областного противотуберкулезного диспансера г. Архангельска в 1939–1955 гг., к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии АГМИ в 1950–1962 гг. Отличник здравоохранения. Председатель Архангельского общества фтизиатров (1954).

<sup>8</sup> Голенищева (Лаговская) Нина Сергеевна (1909 г.р.) – врач-фтизиатр, выпускница АГМИ 1939 г., заслуженный врач РСФСР.

<sup>9</sup> Глазачева Клавдия Ивановна (1917–1999) – главный врач Архангельского областного противотуберкулезного диспансера с 1958 г., заслуженный врач РСФСР. Награждена орденом Трудового Красного Знамени, орденом Октябрьской Революции, знаком «Отличник здравоохранения» (1961).

<sup>10</sup> Фаворская Мария Николаевна (1905–1982) – педиатр, организатор и первый главный врач детского туберкулезного санатория «Евда». Отличник здравоохранения, заслуженный врач РСФСР. Детскому туберкулезному санаторию «Евда» присвоено ее имя (2002).

<sup>11</sup> Сбродова Елена Геннадьевна (1964 г.р.) – выпускница педиатрического факультета АГМИ (1989), врач высшей категории по специальности «врач-организатор», отличник здравоохранения, главный врач ГБУЗ АО «Детский туберкулезный санаторий им. М.Н. Фаворской» с 2001 г. по настоящее время.

на 70 мест для детей и подростков с костным и хроническим легочным ТБ. Количество противотуберкулезных учреждений в области к концу 1940 г. увеличилось до 14, стационарных коек – до 315, санаторных – до 160. Штат врачей также вырос до 40 единиц, при этом фактически работали 16 врачей [3].

К началу Великой Отечественной войны в Архангельской области наблюдалось стойкое снижение заболеваемости ТБ, строго соблюдался график профилактических осмотров населения Архангельской области на ТБ, было налажено лечение больных ТБ на дому.

Во время Великой Отечественной войны ситуация по ТБ в Архангельской области усложнилась. Много больных ТБ прибывали с эвакуогоспиталями из разных регионов страны. Архангельский областной противотуберкулезный диспансер был консультативным центром для эвакуационных госпиталей и призывных комиссий, проводил курсы повышения квалификации для врачей. Борьба с ТБ осложнялась в связи с массовым ослаблением здоровья северян в результате голода: Архангельск находился на втором месте после блокадного Ленинграда по смертности от голода среди гражданского населения.

Ученые АГМИ внесли бесценный вклад в борьбу с ТБ. Многие из них были консультантами эвакуогоспиталей. На базе Архангельской областной больницы располагался эвакуогоспиталь 2524, где проводились мультидисциплинарные исследования с участием терапевтов, хирургов, фтизиатров, специалистов восстановительной медицины. Результаты научных работ широко внедрялись в других госпиталях и санаториях.

Директор АГМИ П.П. Ерофеев<sup>12</sup> с группой исследователей активно занимался изучением проблем ТБ, опубликовал монографию «Патологическая анатомия бронхов при туберкулезе», которая стала основой его кандидатской диссертации. В мае 1945 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Патологическая анатомия туберкулеза центральной нервной системы».

В условиях военного времени противотуберкулезные учреждения Архангельской области столкнулись не только с множеством новых вызовов, связанных с туберкулезной инфекцией, но и с решением организационных вопросов. Повысилась число туберкулезных коек. Было организовано дополнительное питание для пациентов с тяжелым ТБ, сформированы оздоровитель-

ные санаторные группы для ослабленных детей в яслях и детских садах.

Известный архангельский педиатр профессор М.В. Пиккель<sup>13</sup> в годы войны, когда еще не было противотуберкулезных препаратов, занималась проблемой туберкулезного менингита у детей, страдавших дистрофией. В послевоенный период М.В. Пиккель продолжила свою работу по изучению проблем туберкулезного менингита. Результаты ее исследований отражены в докторской диссертации на тему «Туберкулезный менингит и его клинические формы при современных методах лечения», которую она защитила в 1966 г. В дальнейшем была издана одноименная монография.

Проведение комплекса профилактических, оздоровительных и лечебных мероприятий привело к значительному снижению смертности от ТБ в Архангельской области в 1945 г. по сравнению с 1939 г. [3].

В 1943 г. в Архангельске было открыто костно-туберкулезное отделение для взрослых на 50 коек. Возглавила его врач, ассистент медицинского института кандидат медицинских наук А.С. Баранова<sup>14</sup>.

В 1944 г. был образован областной детский костно-туберкулезный санаторий «Глинница» на 80 коек в Вельском районе. Кроме того, открыты противотуберкулезные кабинеты со стационарным лечением больных в г. Молотовске (Северодвинске) и в Виноградовском районе. В данных противотуберкулезных учреждениях были созданы все условия для лечения больных ТБ. Постоянно повышалось внимание к вопросам борьбы с ТБ на оборонных предприятиях. В 1944 г. в Северодвинске для рабочих был организован ночной санаторий на 50 коек. В 1945 г. в с. Красноборск был открыт противотуберкулезный кабинет для взрослых со стационаром, а в 1949 г. такие кабинеты открылись в Няндомском и Мезенском районах области [3].

В 1950 г. в Ненецком национальном округе были созданы: санаторно-лесная школа для детей в Нарьян-Маре на 75 мест, в пос. Волоковое –

<sup>12</sup> Ерофеев Петр Петрович (1903–1961) – д.м.н., профессор, директор АГМИ в 1940–1947 гг., зав. кафедрой патологической анатомии АГМИ в 1940–1947 гг.

<sup>13</sup> Пиккель Мария Владимировна (1911–2008) – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии АГМИ (1966–1988). Один из организаторов педиатрического факультета АГМИ. Почетный гражданин г. Архангельска (2001). Награждена орденом «Знак Почета», знаком «Отличник здравоохранения», медалями. В СГМУ в честь 100-летия со дня ее рождения открыта именная аудитория. Ежегодно в память о профессоре М.В. Пиккель в вузе проводятся Апрельские чтения.

<sup>14</sup> Баранова Антонина Семеновна (1913–1986) – общий и военный хирург, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии АГМИ в 1944–1971 гг., зав. хирургическим отделением АОКБ в 1954–1973 гг.

на 35 мест и в пяти районах – противотуберкулезные кабинеты. В Нарьян-Маре открыли тубдиспансер со стационаром на 90 коек.

С каждым годом расширялось рентгенофлюорографическое обследование всего населения, что способствовало своевременному выявлению ТБ легких.

В 1951 г. в Северодвинске был создан городской диспансер, оснащенный новейшей аппаратурой. В Архангельске дополнительно были открыты санаторно-лесная школа и детский противотуберкулезный санаторий для детей дошкольного возраста [3].

Во всех районах Архангельской области активно работали противотуберкулезные кабинеты, а в некоторых и стационары. Расширились стационары и санатории для взрослых и детей в Холмогорском, Устьянском, Шенкурском, Красноборском, Каргопольском и Онежском районах.

В середине XX в. Архоблздравотдел построил противотуберкулезный санаторий в Плесецком районе на 105 коек, а в Маймаксе, в бывшем доме отдыха, был развернут стационар на 250 коек и санаторий на 50 мест для взрослого населения и подростков [3].

На базе Архангельской областной клинической больницы, при кафедре госпитальной хирургии АГМИ было открыто торакальное отделение на 30 коек для хирургического лечения больных ТБ.

Вопросы истории фтизиатрии одной из первых стала изучать участник войны, к.м.н., сотрудник АГМИ А.П. Тюкина<sup>15</sup>. В своем труде «Здравоохранение в Архангельской области в прошлом и настоящем» она указала, что в 1967 г. в Архангельской области имелось 5 противотуберкулезных диспансеров, 37 кабинетов, 1376 больничных коек, 750 санаторных коек, 100 мест в ночных санаториях, 900 в детских оздоровительных санаторных учреждениях. С ростом числа противотуберкулезных лечебных учреждений в области увеличилось и число фтизиатров. Вместо 2-3 врачей, имевшихся при организации первого противотуберкулезного диспансера

в 1923 г., в 1965 г. их было уже 157. Основная заслуга в том принадлежала АГМИ, так как практически все врачи были выпускниками этого вуза [3].

В 1954 г. было образовано Архангельское общество врачей-фтизиатров. Инициативной группой Общества стали: С.П. Сташко, А.Т. Дворецкий<sup>16</sup>, К.И. Глазачева и др. Было освоено много новых методов лечения больных ТБ, улучшено качество длительного и непрерывного лечения антибактериальными препаратами. Был введен ряд новых методов патогенетической терапии, например периплевральные блокады, гормонотерапия и т.д. Много было сделано для усиления борьбы с костно-суставным ТБ. Данному контингенту больных в костнотуберкулезном отделении при кафедре госпитальной хирургии широко проводились все виды резекций крупных суставов (тазобедренного, коленного, плечевого) и радикальные операции на позвоночнике. Широкое применение радикальных оперативных методов резко повысило процент выздоровления больных костно-суставным ТБ и восстановления их трудоспособности. Большинство данных операций овладели сотрудники отделения А.Ф. Хотеева<sup>17</sup> и М.А. Туфанова<sup>18</sup>.

В 1958–1975 гг. Архангельский областной противотуберкулезный диспансер возглавляла К.И. Глазачева, являвшаяся членом Общества фтизиатров. В период ее работы с участием ученых из Ленинградского НИИ фтизиопульмонологии была организована широкая сеть передвижных флюорографических станций в Архангельской области с целью охвата флюорографическим обследованием жителей отдаленных территорий сельской местности для своевременного выявления не только ТБ, но и других заболеваний органов грудной клетки. Данная сеть включала в себя 6 автобусов и железнодорожный вагон, которые были оборудованы флюорографическими аппаратами. В труднодоступных территориях Архангельской области использовалась санитарная авиация: на вертолетах и самолетах передвижные флюорографические аппараты доставлялись в населенные пункты [7].

В 1960-е гг. в Советском Союзе повсеместно наблюдалось улучшение условий жизни граждан. В Архангельске значительное улучшение жилищных условий жителей стало происходить после

<sup>15</sup> Тюкина Александра Петровна (1916–1986) – хирург, организатор здравоохранения, к.м.н., доцент. Выпускница АГМИ (1940). В годы войны – начальник 2-го хирургического отд. ЭГ 2525 (Архангельск), ЭГ 2526 (Няндомы), старший хирург, начальник ЭГ 2515 (Няндомы). В 1950–1952 гг. трудилась в аппарате Архоблздравотдела. В 1952–1967 гг. – ассистент кафедры общей хирургии АГМИ. В 1967–1970 гг. – проректор по учебно-воспитательной работе АГМИ, в 1968–1975 гг. – ассистент, доцент кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения АГМИ.

<sup>16</sup> Дворецкий А.Т. – главный врач противотуберкулезного диспансера в г. Архангельске с 1955 по 1958 г.

<sup>17</sup> Хотеева Александра Федоровна (1921 г.р.) – выпускница АГМИ 1944 г., врач костного отделения туберкулезной больницы № 2 «Лахта».

<sup>18</sup> Фролова (Туфанова) Маргарита Афанасьевна (1923 г.р.) – фтизиатр, травматолог-ортопед, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии АГМИ.

того, как город посетил Н.С. Хрущев<sup>19</sup>. Массовая постройка «хрущевок» позволила расселить из бараков многих северян.

С каждым годом снижались инфицированность, заболеваемость ТБ и смертность от данной инфекции. По всей Архангельской области и в НАО расширялась квалифицированная противотуберкулезная деятельность, во многом благодаря деятельности ученых АГМИ. В 1960 г. был организован Шенкурский туберкулезный санаторий. В 1961 г. открыт окружной противотуберкулезный диспансер в Нарьян-Маре. Везде трудились выпускники АГМИ, многие из которых получили рабочие места при распределении и остались на много лет во фтизиатрии [3].

В 1963 г. открылась городская туберкулезная больница «Маймаксанская» на 300 коек, которая долгое время была основным звеном в лечении пациентов с рабочих окраин, где по-прежнему были плохие условия проживания. Главный врач А.Н. Соловцов<sup>20</sup> активно взаимодействовал с АГМИ, так как больница с 1965 г. являлась клинической базой созданного курса по преподаванию фтизиатрии. Обучение проводилось на 4-м и 6-м курсах. Были выделены несколько студенческих комнат, оснащенных таблицами, муляжами, наборами рентгенограмм. Следующий главный врач – Н.И. Бойцова<sup>21</sup> – продолжила укрепление материальной базы больницы, оставаясь ее руководителем до 2005 г.

Тяжелых больных со всего региона привозили в Архангельскую областную клиническую больницу, где широко применялись хирургические методы лечения. Многих пациентов спасли в торакальном отделении Архангельской областной клинической больницы при кафедре госпитальной хирургии АГМИ под руководством профессоров В.Ф. Цель<sup>22</sup>, Б.Н. Федоро-

ва<sup>23</sup>, В.П. Быкова<sup>24</sup> и многих врачей, в том числе Н.А. Нутрихина<sup>25</sup>, В.И. Мироновой<sup>26</sup>. Доцент Э.А. Лусь<sup>27</sup> оперировала больных костным ТБ по собственной оригинальной методике с применением биологической пасты.

Научная работа активизировалась после создания в АГМИ отдельного курса туберкулеза, руководителем которого до 1979 г. была кандидат медицинских наук, доцент А.Р. Шевченко<sup>28</sup>. В 1965 г. она защитила кандидатскую диссертацию «К вопросу о дифференциальной диагностике саркоидоза и некоторых форм туберкулеза». Ее дальнейшие научные исследования были посвящены изучению ТБ у жителей Ненецкого национального округа, куда неоднократно выезжали сотрудники и студенты АГМИ в рамках научных экспедиций. Проведенная лечебная, педагогическая и всеохватная научно-исследовательская работа нашла отражение во множестве диссертаций [5].

На первых этапах к преподаванию вопросов ТБ студентам привлекались опытные практические врачи, к примеру, в больнице им. Н.А. Семашко на базе туберкулезного стационара и диспансера одним из лекторов была А.И. Щиголь, руководившая туберкулезным стационаром и диспансером на базе больницы им. Н.А. Семашко.

Последующие 20 лет с 1979 г. курс туберкулеза в АГМИ, позднее преобразованный в кафедру фтизиопульмонологии, возглавлял кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач

<sup>19</sup> Хрущев Никита Сергеевич (1894–1971) – советский партийный и государственный деятель. Первый секретарь ЦК КПСС в 1953–1964 гг. Председатель Совета Министров СССР в 1958–1964 гг. Председатель Бюро ЦК КПСС по РСФСР в 1956–1964 гг.

<sup>20</sup> Соловцов Анатолий Николаевич (1934–2018) – фтизиатр, заслуженный врач Российской Федерации. Ассистент курса фтизиатрии АГМИ, в 1980–1992 гг. – главный врач областного дома санпросвещения, в 1992–2004 гг. – главный врач Архангельского областного госпиталя для ветеранов войн.

<sup>21</sup> Бойцова (Мороз) Наталья Ивановна (1939 г.р.) – выпускница лечебного факультета АГМИ (1967), фтизиатр, главный врач туберкулезной больницы «Маймаксанская».

<sup>22</sup> Цель Владимир Федорович (1898–1974) – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии АГМИ в 1959–1971 гг., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военно-морской хирургии АГМИ в 1971–1974 гг.

<sup>23</sup> Федоров Борис Николаевич (1926–2005) – общий, торакальный и кардиохирург, к.м.н., доцент, заслуженный врач Российской Федерации (1987). Зав. кафедрой госпитальной хирургии АГМИ в 1977–1997 гг. Главный штатный хирург Архангельской области (с 1997).

<sup>24</sup> Быков Виталий Петрович (1943 г.р.) – торакальный и общий хирург, заслуженный врач Российской Федерации (2001), д.м.н., профессор кафедры хирургии СГМУ. Почетный доктор СГМУ (2010). Отмечен наградой «Достоинство Севера» (2022).

<sup>25</sup> Нутрихин Николай Александрович (1930–2015) – основатель службы анестезиологии-реаниматологии Архангельской области, заслуженный врач РСФСР. В 1969–1992 гг. – зав. отделением анестезиологии и реанимации Архангельской областной больницы.

<sup>26</sup> Миронова Вера Ивановна (1924–2008) – хирург, к.м.н., ассистент (1967–1969), доцент (1970–1998) кафедры госпитальной хирургии АГМИ.

<sup>27</sup> Лусь Эльза Альфредовна (1922–1998) – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии (1965–1971), кафедры травматологии, ортопедии и военно-морской хирургии АГМИ (1971–1990). Заслуженный врач Российской Федерации (1991).

<sup>28</sup> Шевченко Александра Романовна (1928 г.р.) – к.м.н., доцент, с 1965 по 1988 г. работала в АГМИ: ассистент курса легочного туберкулеза кафедры факультетской терапии АГМИ, старший преподаватель, доцент, зав. курсом.

Российской Федерации В.И. Дитятев<sup>29</sup>. Свою трудовую деятельность он начал врачом-фтизиатром в туберкулезном санатории «Шенкурск», после этого обучался в клинической ординатуре АГМИ и в очной целевой аспирантуре на кафедре туберкулеза Первого Московского медицинского института. В 1976 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Диссеминированный туберкулез легких у взрослых» под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора Ф.В. Шебанова<sup>30</sup>. Будучи заведующим, он продолжал лечебные, педагогические и научные традиции кафедры по исследованию саркоидоза и ТБ у работников лесной промышленности. Одновременно в течение 15 лет возглавлял лечебный факультет СГМУ. В.И. Дитятев принимал активное участие в планировании и вводе в эксплуатацию нового здания областного противотуберкулезного диспансера, куда в 1989 г. была переведена кафедра фтизиопульмонологии АГМИ, значительно расширившись и получив современное оборудование. С того времени клинической базой кафедры стал Архангельский областной противотуберкулезный диспансер. В.И. Дитятев внес огромный вклад в подготовку врачей. Его заслуги отмечены на высшем уровне: в 2012 г. за большой вклад в развитие клинических традиций Северной медицинской школы ученый награжден орденом Святого Архангела Михаила.

В 1975–1978 гг. противотуберкулезный диспансер возглавлял В.М. Подоляка<sup>31</sup>, который до этого 12 лет был заместителем главного врача по лечебным вопросам Маймаксанской туберкулезной больницы. С 1978 по 1991 г. противотуберкулезный диспансер возглавлял Н.С. Плотников<sup>32</sup>. Он руководил строительством нового корпуса противотуберкулезного диспансера, что

явились важным шагом в дальнейшем улучшении противотуберкулезной помощи населению Архангельской области. Новый противотуберкулезный диспансер имел не только поликлиническое отделение, но и стационар на 120 коек для лечения пациентов с легочным ТБ. Н.С. Плотников продолжил развивать работу передвижных флюорографических бригад, оснащая их современным оборудованием.

В 1990-е гг. социально-экономическая ситуация в России стала менее стабильной, что повлекло ухудшение материального положения граждан, в том числе и населения Архангельской области. Это привело к ухудшению эпидемиологической обстановки по ТБ в Архангельской области: с 1992 г. наблюдалось повышение заболеваемости ТБ и смертности от него. Смертность от ТБ выросла с 3,6 на 100 000 жителей в 1991 г. до 16,2 на 100 000 жителей в 2000 г. В 2001–2006 гг. заболеваемость ТБ в области уменьшилась на 21,2%, зарегистрировано выраженное снижение смертности от ТБ.

С 1991 по 2007 г. тубдиспансер возглавляла Н.И. Низовцева<sup>33</sup>, под ее руководством проводилась реорганизация противотуберкулезной службы. Она принимала участие в подготовке и реализации областного закона о противотуберкулезной помощи населению Архангельской области. С 1998 г. началась реализация программы «По уменьшению распространенности туберкулеза на территории Архангельской области», предусматривающая новые подходы в диагностике и лечении ТБ различных локализаций. Первые положительные результаты были получены уже через несколько лет после внедрения основных принципов программы: отмечены более быстрые темпы снижения заболеваемости ТБ в сравнении с другими территориями СЗФО и в несколько раз снизилась смертность от данной инфекции в Архангельской области. В 2005 г. Н.И. Низовцева выступила одним из учредителей благотворительного фонда помощи больным ТБ «Легкое дыхание», став его первым председателем.

Неоценимый вклад в исследование проблем ТБ и борьбу с ним внес А.О. Марьяндышев<sup>34</sup>. Окончив АГМИ в 1982 г., он трудился врачом-

<sup>29</sup> Дитятев Валентин Иванович (1944–2018) – к.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиопульмонологии АГМИ/АГМА в 1979–1999 гг., декан лечебного факультета АГМИ/СГМУ в 1994–2008 гг. Заслуженный врач Российской Федерации (1995).

<sup>30</sup> Шебанов Филипп Васильевич (1897–1982) – д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки, член-корреспондент Академии медицинских наук СССР, зав. кафедрой туберкулеза Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова в 1952–1981 гг.

<sup>31</sup> Подоляка Василий Максимович (1936–2014) – выпускник АГМИ (1963), зав. Архангельским областным отделом здравоохранения (1986–1990). В 1990–1994 гг. возглавлял поликлинику АОКБ, в 1994–1996 гг. работал в 1-й ГКБ. Отличник здравоохранения.

<sup>32</sup> Плотников Николай Сергеевич (1943–2020) – выпускник АГМИ (1968), фтизиатр, рентгенолог, главный врач Архангельского областного клинического противотуберкулезного диспансера (АОКПТД) в 1978–1991 гг. Отличник здравоохранения (1987).

<sup>33</sup> Низовцева Нина Ивановна (1947 г.р.) – выпускница АГМИ (1972), врач высшей категории, участковый врач-фтизиатр АО КПТД в 1972–1991 гг., главный врач АОКПТД в 1991–2007 гг. Председатель благотворительного фонда «Легкое дыхание» с 2005 по 2022 г. Заслуженный врач Российской Федерации (2003), отличник здравоохранения (2007).

<sup>34</sup> Марьяндышев Андрей Олегович (1958 г.р.) – фтизиатр высшей категории, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН. Заслуженный врач Российской Федерации (2005).

фтизиатром в Верхнетоемской ЦРБ, а в период с 1983 по 1986 г. – в городской клинической туберкулезной больнице г. Архангельска. В 1989 г. он окончил аспирантуру и защитил кандидатскую диссертацию на тему «Применение периферических вазодилататоров при хроническом легочном сердце у больных туберкулезом». С 1995 г. Андрей Олегович стал научным консультантом программы «По уменьшению распространенности туберкулеза в Архангельской области». В 1996 г., уже имея высшую квалификационную категорию врача-фтизиатра, А.О. Марьяндышев поступил в докторантуру АГМА, которую окончил в 1998 г. Спустя год успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Неотложные противотуберкулезные мероприятия в период широкого распространения туберкулеза в Архангельской области». Под непосредственным руководством А.О. Марьяндышева в Архангельском областном клиническом противотуберкулезном диспансере была создана и введена в эксплуатацию молекулярно-генетическая лаборатория.

В 2000 г. А.О. Марьяндышев возглавил кафедру фтизиопульмонологии СГМУ. В 2004 г. Архангельская область одной из первых в России получила разрешение международного комитета «Зеленый свет» ВОЗ на организацию лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Именно в тот период были заложены основополагающие современные подходы к лечению больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, что способствовало успешной реализации программы «По уменьшению распространенности туберкулеза в Архангельской области» [5].

С 2007 г. по настоящее время главным врачом АОКПТД является Д.В. Перхин<sup>35</sup>. Он активно продолжает развитие противотуберкулезной программы и распространяет опыт архангельских фтизиатров в другие регионы нашей страны. Архангельская область стала одной из первых в России территорий, где стали проводить лечение больных лекарственно-устойчивым ТБ. Продолжается сотрудничество с управлением Федеральной службы исполнения наказаний по внедрению приоритетных противотуберкулезных мероприятий.

Европейский Север России, включающий Архангельскую область, традиционно является средоточием спецконтингента ФСИН. В этой системе кумулируются основные факторы рис-

ка развития ТБ. Кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы СГМУ совместно с кафедрой фтизиопульмонологии и главным фтизиатром ФСИН по Архангельской области А.Н. Кузнецовым данная проблема была системно изучена в 1990-е годы. В динамике были проанализированы основные эпидемиологические показатели, проведено социально-гигиеническое исследование больных ТБ осужденных, что позволило выявить группы риска и разработать адресные рекомендации. Результаты исследования были опубликованы [9, 10].

Эпидемиологическая ситуация по ТБ в регионе в начале XXI в. значительно улучшилась: были внедрены инновационные молекулярно-генетические методы диагностики ТБ, позволившие в короткие сроки определять устойчивость микобактерий ТБ к противотуберкулезным препаратам и применять современные режимы лечения, в том числе новыми противотуберкулезными препаратами.

В 2012 г. лауреатами Ломоносовской премии за научно-внедренческую работу программы «По уменьшению распространенности туберкулеза в Архангельской области» стали: А.О. Марьяндышев, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии СГМУ; В.П. Панасик<sup>36</sup>, заместитель начальника медицинского отдела УФСИН по Архангельской области; главный врач Архангельского противотуберкулезного диспансера Д.В. Перхин; председатель благотворительного фонда «Легкое дыхание» Н.И. Низовцева; зав. организационно-методическим отделением Архангельского противотуберкулезного диспансера Е.И. Никишова<sup>37</sup> [1].

Взаимодействие в научно-исследовательской сфере сотрудников СГМУ и АКПТД является ярким примером эффективного соединения практических методов работы с теоретическими изысканиями. Программа «По уменьшению распространенности туберкулеза в Архангельской области» основана на своевременном выявлении больных ТБ методом микроскопии и ускоренной лабораторной верификации диагноза. В течение всего курса лечения проводится мониторинг побочных реакций и контролируемое лечение стандартными схемами в зависимости от устойчивости возбудителя ТБ. Программа

<sup>35</sup> Перхин Дмитрий Валентинович (1972 г.р.) – выпускник АГМА (1995), врач-фтизиатр. Главный врач АОКПТД с 2007 г. Лауреат премии имени М.В. Ломоносова.

<sup>36</sup> Панасик Валерий Петрович (1967 г.р.) – выпускник АГМИ (1992), полковник внутренней службы, начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 29 Федеральной службы исполнения наказаний».

<sup>37</sup> Никишова Елена Ильинична (1973 г.р.) – выпускница АГМА (1998), врач-фтизиатр, д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии СГМУ (с 2017 г.).

внедрена в гражданском секторе и в пенитенциарной системе.

Результаты внедрения противотуберкулезной Программы отметил доктор медицинских наук, профессор, президент Национальной ассоциации фтизиатров П.К. Яблонский<sup>38</sup>: «Приоритетные противотуберкулезные мероприятия, внедряемые АКПТД, медицинской службой УФСИН и финансово-организационная помощь благотворительного фонда „Легкое дыхание“, позволили предупредить возникновение тысячи новых случаев болезни, сохранить жизни нескольким сотням северян. Опыт, приобретенный Архангельской противотуберкулезной программой, используется в других территориях Российской Федерации и при разработке нормативных документов по борьбе с туберкулезом Министерством здравоохранения Российской Федерации».

В 2023 г. в честь 100-летия противотуберкулезной службы Архангельской области проведены юбилейные мероприятия совместно с СГМУ, АКПТД, Архангельским отделением Российского Красного Креста, Объединением медицинских работников Архангельской области и Обществом изучения истории медицины Европейского Севера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Борьба с ТБ сегодня актуальна как для государства, так и для населения. В данном вопросе на защите здоровья жителей Архангельской области стоит противотуберкулезная служба, которая в 2023 г. отметила свое 100-летие. За прошедшее время учеными СГМУ было сделано много открытий, успешно внедренных в практику. С каждым годом методы диагностики ТБ становятся совершеннее, а врачи-фтизиатры – более квалифицированными, обладающими комплексом накопленных современных знаний и опытом борьбы с ТБ предшествующих поколений. Результаты работы, проделанной выдающимися специалистами и рядовыми фтизиатрами, заметны: заболеваемость и смертность от ТБ в Архангельской области в XXI в. заметно снизились, область стала одним из лидеров России по борьбе с ТБ. Но говорить о полной победе над заболеванием рано, поэтому необходимо консо-

лидировать все необходимые ресурсы для продолжения интересной и сложной работы в том же рациональном направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева А.В., Лапина Н.М. 150 лет Обществу архангельских врачей. Юбилейные и памятные даты медицины и здравоохранения Архангельской области на 2013 год. 2-е изд., доп. и испр. Архангельск, 2013, с. 229-239.
2. Андреева А.В., Беляева Р.И., Самбуров Г.О. и др. Для пользы общества коль радостно трудиться...: лауреатам премии имени М.В. Ломоносова в медицине посвящается. Архангельск, 2023, 328 с.
3. Киров А.А., Тюкина А.П. Здравоохранение в Архангельской области в прошлом и настоящем. Архангельск, 1967, 144 с.
4. Макаров Н.А. 90 лет со дня создания противотуберкулезного санатория им. Я.А. Тимме. Юбилейные и памятные даты медицины и здравоохранения Архангельской области на 2014 год. Архангельск. 2014;(2):126-127.
5. Марьяндышев А.О. Кафедра фтизиопульмонологии. Достояние Севера АГМИ – АГМА – СГМУ: сборник статей. Архангельск, 2017, с. 204-206.
6. Памяти Заслуженного врача РСФСР Марии Николаевны Фаворской. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005;7:48-49.
7. Перхин Д.В. Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер, ГБУЗ АО. Достояние Севера: АГМИ – АГМА – СГМУ. Архангельск, 2017, с. 317-319.
8. Попов Е.И., Попов М.В. 90 лет со дня основания противотуберкулезного диспансера и противотуберкулезной службы Архангельской области. Юбилейные и памятные даты медицины и здравоохранения Архангельской области на 2013 год. 2-е изд., доп. и испр. Архангельск, 2013, с. 292-304.
9. Санников А.Л., Кузнецов А.А. Социальная характеристика больных туберкулезом в пенитенциарных учреждениях. *Проблемы туберкулеза*. 1998;75(5):11-13.
10. Санников А.Л., Марьяндышев А.О., Дитятев В.И. и др. Эпидемиология туберкулеза среди социально-отягощенных групп населения (проблемы пенитенциарной фтизиопульмонологии). Архангельск, 1999, 126 с.
11. Тюкина А.П. Областному противотуберкулезному диспансеру – 60 лет. Памятные даты Архангельской области. Архангельск, 1983, с. 23-24.

## REFERENCES

1. Andreeva A.V., Lapina N.M. The 150th anniversary of the Arkhangelsk society of physicians. The jubilee and memorial dates for medicine and healthcare in Arkhangelsk region in 2013. 2nd revised and enlarged edition. Arkhangelsk, 2013, pp. 229-239. (In Russ.)

<sup>38</sup> Яблонский Петр Казимирович (1959 г.р.) – д.м.н., профессор, декан медицинского факультета СПбГУ, зав. кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета СПбГУ, Главный внештатный эксперт-специалист Минздрава России по торакальной хирургии, директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Заслуженный врач Российской Федерации.

2. *Andreeva A.V., Belyaeva R.I., Samburov G.O et al.* "For the benefit of society, it is so joyful to work...": dedicated to the laureates of M.V. Lomonosov award in Medicine. Arkhangelsk, 2023, 328 p. (In Russ.)
3. *Kirov A.A., Tyukina A.P.* Healthcare in Arkhangelsk region in the past and the future. Arkhangelsk, 1967, 144 p. (In Russ.)
4. *Makarov N.A.* The 90th anniversary of the establishment of Ya.A. Timme Tuberculosis Sanatorium. The jubilee and memorial dates for medicine and healthcare in Arkhangelsk region in 2014. Arkhangelsk, 2014;2:126-127. (In Russ.)
5. *Maryandyshev A.O.* The department of phthisiopulmonology. The legacy of the North: Astrakhan State Medical Institute – Astrakhan State Medical Academy – Northern State Medical University: a compilation of articles. Arkhangelsk, 2017, pp. 204-206. (In Russ.)
6. In memory of Honoured Doctor of the Russian Soviet Federative Socialist Republic Maria N. Favor-skaya. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005;7:48-49. (In Russ.)
7. *Perkhin D.V.* Arkhangelsk Clinical TB Dispensary. The legacy of the North: Astrakhan State Medical Institute – Astrakhan State Medical Academy – Northern State Medical University. Arkhangelsk, 2017, pp. 317-319. (In Russ.)
8. *Popov E.I., Popov M.V.* The 90th anniversary of the establishment of a TB Dispensary and TB service in Arkhangelsk region. The jubilee and memorial dates for medicine and healthcare in Arkhangelsk region in 2013. 2nd revised and enlarged edition. Arkhangelsk, 2013, pp. 292-304. (In Russ.)
9. *Sannikov A.L., Kuznitsov A.A.* Social traits of TB patients in penitentiary institutions. *Problems of Tuberculosis*, 1998;75(5):11-13. (In Russ.)
10. *Sannikov A.L., Maryandyshev A.O., Dityatev V.I. et al.* Epidemiology of TB among socially-compromised populations (issues of penitentiary phthisiopulmonology). Arkhangelsk, 1999, 126 p. (In Russ.)
11. *Tyukina A.P.* The 60th anniversary of the Regional TB Dispensary. Memorial dates of Arkhangelsk region. Arkhangelsk, 1983, pp. 23-24. (In Russ.)

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России  
163061, г. Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51

*Андреева Анна Владимировна* – зав. отделом истории медицины, Институт общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы  
Тел.: +7 (911) 552-59-82  
E-mail: aandra@yandex.ru

*Санников Анатолий Леонидович* – д.м.н., профессор, Институт общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы  
Тел.: +7 (905) 873-63-86  
E-mail: jsannikov@yandex.ru

*Самбуров Глеб Олегович* – специалист, отдел истории медицины, Институт общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы  
Тел.: +7 (8182) 28-57-89  
E-mail: museumnsmu@mail.ru

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»  
Минздрава России  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

*Кобелев Иван Михайлович* – врач-ординатор 2-го года по специальности «клиническая лабораторная диагностика»  
Тел.: +7 (812) 338-78-95  
E-mail: ivan\_kobelev\_2017@mail.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

Northern State Medical University  
51, Troitsky Prospekt, 163061, Arkhangelsk, Russia

*Anna V. Andreeva*, Head, Department of History of Medicine, Institute of Public Health, Healthcare and Social Care  
Tel.: +7 (911) 552-59-82  
E-mail: aandra@yandex.ru

*Anatoly L. Sannikov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Public Health,  
Healthcare and Social Care  
Tel.: +7 (905) 873-63-86  
E-mail: jsannikov@yandex.ru

*Gleb O. Samburov*, Specialist, Department of History of Medicine, Institute of Public Health,  
Healthcare and Social Care  
Tel.: +7 (8182) 28-57-89  
E-mail: museumsmu@mail.ru

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
6-8, Lev Tolstoy St., 197022, St. Petersburg, Russia

*Ivan M. Kobelev*, Second-Year Resident Doctor in Clinical Laboratory Diagnostics  
Tel.: +7 (812) 338-78-95  
E-mail: ivan\_kobelev\_2017@mail.ru

## Юбилей

### К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВЛАДИМИРА ЮРЬЕВИЧА МИШИНА



**19** марта 2024 г. исполнилось 75 лет В.Ю. Мишину – заведующему кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» (ФГБОУ ВО «РУМ»), доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, Заслуженному врачу Российской Федерации, академику Академии электротехнических наук Российской Федерации, члену Общественного совета ФСИН России.

Юбилей В.Ю. Мишина совпал с 50-летием его врачебной, научной и педагогической деятельности и 25-летием заведования кафедрой.

В 1974–1977 гг. В.Ю. Мишин обучался в аспирантуре на кафедре туберкулеза 2-го Московского Ордена В.И. Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова

и защитил кандидатскую диссертацию на тему «Отдаленные наблюдения за туберкулиноположительными и рентгеноотрицательными взрослыми (клинико-рентгенологическое исследование)». После защиты кандидатской диссертации В.Ю. Мишин продолжил работу на кафедре в должности ассистента.

В 1993 г. перешел на работу в Центральный НИИ туберкулеза (ЦНИИТ) РАМН, где в 1995 г. защитил докторскую диссертацию «Течение туберкулеза легких при различных нарушениях метаболизма и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови». После защиты докторской диссертации работал в должности ведущего научного сотрудника отдела фтизиатрии ЦНИИТ.

С 1999 г. и по настоящее время В.Ю. Мишин заведует кафедрой фтизиатрии и пульмонологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (в 2023 г. переименован в Российский университет медицины). В 2008–2018 гг. В.Ю. Мишин являлся деканом факультета пенитенциарной медицины МГМСУ. С того же времени клиническими базами кафедры являются Центральный НИИ туберкулеза, филиал по ВАО и СВАО ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» и ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы, где сотрудниками кафедры во главе с В.Ю. Мишиным проводится большая врачебная, научная и педагогическая работа со студентами, а также ведутся программы по последипломному образованию врачей.

В.Ю. Мишин известен в России и за рубежом как ученый в области фтизиатрии. Основными направлениями его научной деятельности являются изучение патогенеза, лекарственной устойчивости МБТ, клиники, дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза легких. Им получены новые данные по морфологии, иммунологии и клинике остро прогрессирующего туберкулеза легких, впервые описаны клинико-лабораторные проявления инфекционно-токсического шока, как одного из ведущих осложнений казеозной пневмонии, разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного и инфильтративного туберкулеза, казеозной пневмонии и плевральных

выпотов с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и плевры, а также приоритетные научные данные по изучению клинических проявлений и диагностики коморбидности туберкулеза, оппортунистических заболеваний и COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и различным иммунным статусом.

В.Ю. Мишин принимал участие в отечественных и международных контролируемых клинических исследованиях противотуберкулезных препаратов и современных режимов химиотерапии туберкулеза.

В.Ю. Мишин – автор 6 патентов и свидетельств на изобретения, более 900 печатных научных трудов, 10 монографий, 17 глав в монографиях и руководствах, 21 выпуска методических рекомендаций, 25 учебных пособий для студентов и врачей и 4 изданий учебников «Фтизиопульмонология» (2000 г.) и «Фтизиатрия» (2015, 2020, 2021 гг.) для студентов медицинских вузов России. Неоднократно выступал с научными докладами в России и за рубежом. Им подготовлено 9 докторов и 34 кандидата медицинских наук.

В.Ю. Мишин – член диссертационных советов при ФГБНУ «ЦНИИТ» и 1-м Московском государственном медицинском университете

им. И.М. Сеченова, член ученых советов РУМ и ЦНИИТ, член правления Российского респираторного общества, член редколлегии научных журналов «Consilium medicum» и «Вестник ЦНИИТ».

В 2005 г. президиум РАМН совместно с группой ученых ЦНИИТ присудил В.Ю. Мишину премию имени А.Г. Хоменко по фтизиатрии за монографию «Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии». В.Ю. Мишин награжден грамотами Минздрава России, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ЦНИИТ и ФСИН России. За вклад в развитие уголовно-исполнительной системы России В.Ю. Мишин награжден Золотой и Серебряной медалью ФСИН России и медалями Фёдора Газа и «В память 200-летия Минюста России». Указом Президента Российской Федерации 7 октября 2022 г. В.Ю. Мишину присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В.Ю. Мишин пользуется заслуженным авторитетом среди фтизиатров России.

Администрация и коллектив ФГБНУ «ЦНИИТ» поздравляют В.Ю. Мишину с юбилеем и желают дальнейших достижений в научной, врачебной и педагогической деятельности, крепкого здоровья и благополучия!

## К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВЛАДИМИРА ВИКТОРОВИЧА РОМАНОВА



**29** марта 2024 г. исполняется 70 лет со дня рождения Владимира Викторовича Романова – зав. отделом фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ», доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации.

В 1977 г. Владимир Викторович поступил в клиническую ординатуру в ЦНИИТ по специальности «фтизиатрия» и по окончании ее прошел путь от младшего до главного научного сотрудника, руководителя ключевого клинического отдела Института.

В 1988 г. В.В. Романов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эффективность кортикостероидной терапии у больных саркоидозом»,

а в 2002 – докторскую диссертацию на тему «Лечение больных саркоидозом с использованием экстракорпоральной модификации лимфоцитов крови». В 2012 г. В.В. Романову было присвоено научное звание профессора. С 2005 по 2016 г. В.В. Романов заведовал 2-м терапевтическим отделением, а с ноября 2016 г. возглавил отдел фтизиатрии.

Владимир Викторович успешно совмещает научную и клиническую работу. Высококвалифицированный клиницист, он владеет методами диагностики и лечения больных с заболеваниями органов дыхания как туберкулезной, так и нетуберкулезной природы.

Владимир Викторович ведет большую научную и педагогическую работу. В круг его научных интересов входят проблемы диагностики и лечения саркоидоза органов дыхания, интерстициальных заболеваний легких, лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания. Он многократно выступал с докладами и лекциями на национальных и международных конференциях и конгрессах.

Владимир Викторович – известный в России и за рубежом специалист-фтизиатр и пульмонолог. Он соавтор более 200 научных статей, 6 монографий, 6 патентов на изобретения, ряда методических пособий, руководств и рекомендаций. Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций. В.В. Романов щедро делится своим опытом с молодыми специалистами, является наставником молодых сотрудников Института, ведет большую общественную работу в профсоюзном комитете.

Владимир Викторович является членом ученого и диссертационного советов ФГБНУ «ЦНИИТ», членом редколлегии научно-медицинского журнала «Вестник ЦНИИТ». Его труд неоднократно отмечен почетными грамотами, а в 2021 г. ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Администрация и коллектив ФГБНУ «ЦНИИТ» поздравляют Владимира Викторовича с 70-летием и желают крепкого здоровья, благополучия, новых достижений в научной, врачебной и педагогической деятельности.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(обновление, 2023)

Статьи представляются в редакцию через электронный почтовый ящик [stri-bul@mail.ru](mailto:stri-bul@mail.ru) в соответствии с требованиями журнала «Вестник ЦНИИТ» и Инструкцией по подготовке и отправке статьи.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, обзоры, клинические наблюдения, лекции, дискуссии, информационные и исторические сообщения.

Все подаваемые материалы должны быть напечатаны на русском языке через 1,5 интервала с шириной поля 2,5 см, шрифт – Times New Roman, размер – 12 пунктов. Нумерация страниц обязательна. Для выделения используется курсив, а не подчеркивание.

### Оригинальная статья

Статья должна описывать результаты законченного исследования. Допускается объем статьи до 20 страниц, включая рисунки, таблицы. Статья должна содержать следующие разделы: 1) резюме, 2) введение, 3) цель исследования, 4) материалы и методы, 5) результаты/обсуждение, 6) выводы/заключение, 7) список литературы; благодарности (при наличии). **Материалы статьи должны подаваться в редакцию единым файлом, содержащим все разделы и иллюстративный материал в излагаемой последовательности.**

**Резюме** предоставляется в виде одного абзаца без ссылок. Объем – не более 300 слов. Резюме в полном объеме представляется также в переводе на английский язык. В отдельных случаях, по решению редакционной коллегии, может быть затребован развернутый структурированный вариант резюме. Наличие ключевых слов обязательно.

**Введение** содержит обоснование цели исследования.

**Материалы и методы** могут излагаться в виде отдельных фрагментов с короткими подзаголовками.

**Результаты** описываются в логической последовательности в виде отдельных фрагментов, разделенных подзаголовками, без элементов обсуждения, без повторения методических подробностей, без дублирования цифровых данных, приведенных в таблицах и рисунках.

В **обсуждении** проводится детальный анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, что служит обоснованием выводов и заключений авторов.

**Заключение или выводы** содержат краткое изложение основных итогов проведенного исследования.

Касательно структуры и объема других видов публикаций, перечисленных выше, редакция оставляет за собой право принимать решение по каждому поданному материалу в индивидуальном порядке.

### Библиографические стандарты описания цитируемых публикаций

#### Описание статьи из журнала:

*Варюшина Е.А., Александров Г.В., Сазонова Т.А. и др.* Изучение влияния местного применения рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  на репарацию язвенных повреждений слизистой оболочки желудка. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(1):64-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

*Varjushina E.A., Alexandrov G.V., Sazonova T.A. et al.* Study of the effect of local application of recombinant human interleukin-1 $\beta$  in the repair of ulcerative lesions of gastric mucosa. *Cytokines and Inflammation*, 2012;11(1):64-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

#### Описание статьи из книги (монографии):

*Соколова Г.Н., Потапова В.Б.* Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Перо, 2015, 240 с.

*Sokolova G.N., Potapova V.B.* Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer. Moscow: Pero, 2015, 240 p.

#### Примеры правильного оформления англоязычных ссылок:

*Wells S.M., Kantor A.B., Stall A.M.* CD43(S7) expression identifies peripheral B-cell subsets. *J Immunol*, 1994;153(12):5503-5515. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

*Goodman J.W., Parslow T.G.* Immunoglobulin proteins. Basic and Clinical Immunology. Ed. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G., Appleton & Lange, 1994, pp. 66-79.

Ссылки на литературные источники в тексте статьи, в рисунках и таблицах обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3]. **Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты диссертаций, публикации в сборниках.** Количество источников не ограничено. Допускаются ссылки на статьи, принятые к печати, неопубликованные статьи в список не включаются. **Списки литературы формируются в алфавитном порядке – сначала русскоязычные авторы, затем авторы, чьи статьи были изданы на латинице.**

### Обозначения, сокращения и единицы измерения

Для сложных терминов или названий, наиболее часто используемых в тексте статьи, можно ввести (в круглых скобках после первого упоминания полного названия термина) не более 3–5 нетрадиционных сокращений. Узаконенные международными номенклатурами сокращения используются в соответствующей транскрипции. Например, для термина «интерлейкин» используется сокращение «IL», а не русскоязычный вариант «ИЛ». Аналогично этому используются сокращения: «TNF», а не «ТНФ» или «ФНО»; «CD», а не «СД». Названия микроорганизмов приводятся в оригинальной транскрипции с использованием курсива (*E. coli*, *Streptococcus pyogenes*). Написание сокращенных обозначений единиц измерения регламентируется правилами русского языка, в английском варианте – международными правилами.

### Оформление иллюстративного материала

Иллюстративный материал должен быть оригинальным, то есть ранее нигде не опубликованным. Общее количество иллюстраций (таблиц и рисунков) не должно превышать восьми. При большем количестве иллюстраций их публикация оплачивается автором. Публикация более 4 цветных иллюстраций также оплачивается автором. Весь иллюстративный материал с заголовками таблиц и подрисуночными подписями включается в текст статьи после их первого упоминания. Рисунки прилагаются дополнительно в виде отдельных файлов.

**Таблицы.** Нумерация таблиц дается арабскими цифрами отдельно от нумерации рисунков (графиков и фотографий). Название печатается над таблицей. Название таблицы и текст примечания к ней должны быть переведены на английский язык и приведены под русским текстом с новой строки. Для пометок в таблицах следует использовать одну или несколько (\*). Пояснения печатаются после соответствующего количества (\*) под таблицей. Единицы измерения при необходимости включаются в заголовки строк или столбцов.

**Рисунки (графики и фотографии).** В тексте статьи названия рисунков (графиков, фотографий) и таблиц размещаются сразу после абзаца, где на них дается первая ссылка. Все рисунки нумеруются последовательно арабскими цифрами по мере их использования в тексте статьи. В подписях к рисункам указываются:

номер рисунка, название (с большой буквы), текст примечаний (для микрофотографий должно быть указано увеличение). Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные. Названия рисунков и примечаний к ним должны быть переведены на английский язык и размещены под соответствующим текстом с новой строки. Рисунки могут быть представлены в графических форматах с расширением .tiff (разрешение не менее 300 dpi при 100% масштабе), JPEG, PNG. **Изображения, встроенные в документы Word, не принимаются.**

### Плата за публикацию статей

Публикация статей является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях: 1) за публикацию более 4 цветных иллюстраций; 2) при общем большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

### Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Статья может быть отклонена, если она им не соответствует.

1. Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Авторы также гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале. С момента принятия статьи к печати в журнале «Вестник ЦНИИТ» приведенный в ней материал не может быть опубликован авторами полностью или по частям в любой форме, в любом месте и на любом языке без согласования с руководством журнала. Исключением может являться: 1) предварительная или последующая публикация материалов статьи в виде тезисов или короткого резюме; 2) использование материалов статьи как части лекции или обзора; 3) использование автором представленных в журнал материалов при написании диссертации, книги или монографии. Воспроизведение всего издания или части любым способом запрещается без письменного разрешения издателей. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке. Охраняется Законом РФ от 09.07.1993 № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах».
2. Файл отправляемой статьи предоставляется в формате .doc, .docx.

3. Файл с метаданными должен содержать:
- фамилию, имя, отчество, ученую степень, ученое звание, должность каждого автора (на русском и английском языках);
  - название учреждения каждого из авторов (в русском и официально принятом английском вариантах). В случае если авторами статьи являются сотрудники разных учреждений, то последние нумеруются по порядку начиная с единицы и соответствующая цифра размещается после фамилии автора, представляющего данное учреждение;
  - почтовый адрес для переписки (на русском и английском языках) с указанием почтового индекса;
  - телефон (с указанием кода страны и города), e-mail;
  - указание, для какого раздела журнала предназначена работа: оригинальные статьи, лекции, обзоры, клинические наблюдения, дискуссии.

Файл с метаданными предоставляется в редакцию в виде документа Word и скана-копии в формате PDF с оригинальными подписями всех авторов.

4. Рисунки, если они есть, предоставляются каждый отдельным файлом (Рисунок\_Порядковый номер рисунка. Название рисунка).

5. Отправка статьи в журнал означает, что вы согласны с требованиями слепого рецензирования.

### Рецензирование

Журнал осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов для их экспертной оценки, в том числе на соответствие профилю журнала.

В журнале используется «двойное слепое рецензирование» (рецензент не имеет сведений об авторах, а авторы о рецензентах). Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и обратно авторам не пересылаются. Положительные рецензии могут направляться авторам для доработки статьи или снятия вопросов.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематикам профиля журнала и имеют в последние 3 года публикации по ним.

При поступлении в редакцию запроса от автора ему предоставляются копии рецензий или мотивированного отказа в публикации.

Рецензии на неопубликованные статьи хранятся в редакции не менее 5 лет.

Редакция оставляет за собой право сокращать авторский текст и объем демонстрационных приложений (рисунки, графики и т.п.) и вносить в него редакторские изменения, не искажающие смысл статьи.