

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

ТОМ
101

4
2023



WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 101

4

2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АНСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЭМ», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦНИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

НУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВACHEVA Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУТАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 101

4

2023

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research
Institute, Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization
(WHO), Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences,
Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthiology,
Minsk, Belarus

Sergey V. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican Specialized
Scientific Practical Medical Center of Phthiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute,
Yekaterinburg, Russia

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 101, № 4, 2023

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-84992 от 28 марта 2023 г.

Периодичность – 6 раз в год

Тираж – 500 экз.

Подписка через ГН «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научные редакторы

к.б.н. Д. В. Вахрушева,

к.м.н. О. О. Винокурова

Зав. редакцией

Т. С. Радина

E-mail: tbi2015@yandex.ru

Издатель: ООО «Медицинские знания и технологии»

Тел.: +7 (495) 212 15 35

E-mail: event@mzit.org

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: berdnikova@mzit.org

Редактор, корректор

А. Н. Свирин

Оригинал-макет, компьютерная верстка

П. А. Якушин

Служба рекламы

Е. О. Аleshин

E-mail: aleshin@mzit.org

Типография: «Парадиз»

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47

Подписано в печать: 22 августа 2023 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbi2015@yandex.ru

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthysiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 101, no. 4, 2023

Registration Certificate PI no. FS77-84992 as of March 28, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 500 copies.

Distribution through Ural-Press subscription:

index – **71460**;

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editors

Candidate of Biological Sciences D. V. Vakhrusheva

Candidate of Medical Sciences O. O. Vinokurova

Managing Editor

T. S. Radina

Email: tbi2015@yandex.ru

Publisher: Medical Knowledge and Technologies LLC

Phone: +7 (495) 212 15 35

Email: event@mzit.org

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: berdnikova@mzit.org

Editor, corrector

A. N. Svirin

Layout and Computer Design

P. A. Yakushin

Advertisement Service

E. O. Aleshin

Email: aleshin@mzit.org

Printed by Paradise Printing Office

47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167

Signed to print: August 22, 2023

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbi2015@yandex.ru

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Этногеографические особенности заболеваемости туберкулезом в зоне Южного Приаралья
Асадов Д. А., Хамраев А. Н., Юлдашев Г. Н. 6
- Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослого населения города Москвы
Богородская Е. М., Слогоцкая Л. В., Туктарова Л. М., Оганезова Г. С., Мусаткина Н. В., Литвинова Н. В. 13
- Показатели клинического и биохимического анализа крови при лечении больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких коротким режимом по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид»
Абдуллаев Р. Ю., Тихонов А. М., Шорохова В. А., Комиссарова О. Г. 22
- Оптимизация выявления и профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией
Фролова О. П., Шаркова Т. И., Бутыльченко О. В., Северова Л. П., Ершова Н. Г. 29
- Значение сигнального пути Notch в модуляции дифференцировки основных популяций Т-лимфоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких
Санина А. Е., Серебрякова В. А., Уразова О. И., Гаджиев А. А., Степанова Е. П., Нононова Т. Е. 34
- Внутривидовое разнообразие *Mycobacterium abscessus*, выделенных от пациентов с поражениями легких
Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н., Варламов Д. А., Сочивко Д. Г., Эргешов А. Э. 40
- Оценка эффективности нового набора реагентов для выявления мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к рифампицину и изониазиду, методом ПЦР по данным клинических испытаний
Минулович Ю. Л., Савочкина Ю. А., Зайцева А. И., Панова А. Е., Винокуров А. С., Шипулин Г. А. 46
- Иммуногистохимическая и ультраструктурная визуализация коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких, лимфатических узлов и почек умерших пациентов
Одилов А. А., Волков А. В., Абдуллаев А. О., Шадманов А. Н., Сударииков А. Б., Бабиченко И. И. 57
- Комплексное лечение больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением экстраплевральной торакопластики сетчатым имплантатом
Белов С. А., Петренко Т. И., Краснов Д. В., Григорюк А. А. 66
- Непосредственные и отдаленные результаты коротких режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквилина, у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
Голубчиков П. Н., Петренко Т. И., Щегерцов Д. Ю., Степанова Е. П., Правдина И. И., Першина И. Ю. 72
- КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**
- Коррекция нежелательных явлений при лечении туберкулеза у пациентки с системной красной волчанкой
Романова М. И., Ваниев Э. В., Чуркин Д. О., Абрамченко А. В., Гайда А. И., Ловачева О. В., Самойлова А. Г. 80
- ОБЗОР**
- Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью
Нукурика А. В., Веселова Е. И., Перегудова А. Б. 87

ORIGINAL ARTICLES

Ethnogeographic features of tuberculosis incidence in the South Aral Sea region <i>Asadov D. A., Khamraev A. K., Yuldashev G. K.</i>	6
Screening for tuberculosis infection in risk groups in the adult population of Moscow <i>Bogorodskaya E. M., Slogotskaya L. V., Tuktarova L. M., Oganezova G. S., Musatkina N. V., Litvinova N. V.</i>	13
Parameters of complete blood count and blood chemistry during treatment of patients with MDR/XDR pulmonary tuberculosis with a short-course regimen containing bedaquiline, pretomanid, and linezolid <i>Abdullaev R. Yu., Tikhonov A. M., Shorokhova V. A., Komissarova O. G.</i>	22
Enhancement of tuberculosis detection and prevention in HIV-infected patients <i>Frolova O. P., Sharkova T. I., Butylchenko O. V., Severova L. P., Ershova N. G.</i>	29
Significance of the Notch signaling pathway in modulating the differentiation of main T-lymphocytes populations in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis <i>Sanina A. E., Serebryakova V. A., Urazova O. I., Gadzhiev A. A., Stepanova E. P., Kononova T. E.</i>	34
Intraspecific Diversity of <i>Mycobacterium abscessus</i> Isolated from Patients with Pulmonary Lesions <i>Smirnova T. G., Chernousova L. N., Varlamov D. A., Sochivko D. G., Ergeshov A. E.</i>	40
Evaluation of effectiveness of a new kit of reagents for detection of mutations associated with drug resistance of tuberculous mycobacteria to rifampicin and isoniazid, by PCR according to evidences of clinical trials <i>Mikulovich Yu. L., Savochkina Yu. A., Zaytseva A. I., Panova A. E., Vinokurov A. S., Shipulin G. A.</i>	46
Immunohistochemical and ultrastructural imaging of the SARS-CoV-2 coronavirus in lung, lymph node, and kidney tissues of deceased patients <i>Odilov A. A., Volkov A. V., Abdullaev A. O., Shadmanov A. K., Sudarikov A. B., Babichenko I. I.</i>	57
Comprehensive treatment of disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with extrapleural thoracoplasty by mesh implant <i>Belov S. A., Petrenko T. I., Krasnov D. V., Grigoryuk A. A.</i>	66
Immediate and Postponed Results of Short-Course Chemotherapy Regimens Containing Bedaquiline in Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance <i>Golubchikov P. N., Petrenko T. I., Schegertsov D. Yu., Stepanova E. P., Pravdina I. I., Pershina I. Yu.</i>	72
CLINICAL OBSERVATIONS	
Management of adverse events during treatment of tuberculosis in the patient with systemic lupus erythematosus <i>Romanova M. I., Vaniev E. V., Churkin D. O., Abramchenko A. V., Gayda A. I., Lovacheva O. V., Samoylova A. G.</i>	80
REVIEW	
Genetic aspects of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistance to new anti-tuberculosis drugs <i>Kukurika A. V., Veselova E. I., Peregudova A. B.</i>	87



Этногеографические особенности заболеваемости туберкулезом в зоне Южного Приаралья

Д. А. АСАДОВ, А. К. ХАМРАЕВ, Г. К. ЮЛДАШЕВ

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительный анализ первичной заболеваемости туберкулезом среды этносов, проживающих в регионе Южного Приаралья и установить, является ли принадлежность к каракалпакскому этносу фактором риска развития туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен сравнительный ретроспективный анализ первичной заболеваемости туберкулезом за 5 лет (2016–2020 гг.) среди лиц узбекской и каракалпакской национальностей, проживающих в Республике Каракалпакстан.

Результаты. Показатель первичной заболеваемости туберкулезом среди лиц каракалпакской национальности (предки которых вели кочевой и полукочевой образ жизни) за 2016–2020 гг. в среднем составил 147,08 на 100 тыс. населения (2016 г. – 178,8; 2017 г. – 174,8; 2018 г. – 139,4; 2019 г. – 136,9; 2020 г. – 108,1 на 100 тыс. населения), среди лиц узбекской национальности (предки которых вели оседлый образ жизни) – в среднем 85,3 на 100 тыс. населения (2016 г. – 92,4; 2017 г. – 89,5; 2018 г. – 94,8; 2019 г. – 89,9; 2020 г. – 60,9 на 100 тыс. населения). Показатели заболеваемости туберкулезом среди лиц каракалпакской и узбекской этнических групп имеют статистически значимую разницу.

Ключевые слова: туберкулез, оседлые племена, полукочевые племена, узбеки, каракалпаки.

Для цитирования: Асадов Д. А., Хамраев А. К., Юлдашев Г. К. Этногеографические особенности заболеваемости туберкулезом в зоне Южного Приаралья // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 6–12. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-6-12>

Ethnogeographic Features of Tuberculosis Incidence in the South Aral Sea Region

D. A. ASADOV, A. K. KHAMRAEV, G. K. YULDASHEV

Center for Professional Development of Medical Personnel, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

The objective: to conduct comparative analysis of tuberculosis incidence of among ethnic groups living in the South Aral Sea region and to establish whether belonging to the Karakalpak ethnic group presents a risk factor of developing tuberculosis.

Subjects and Methods. Tuberculosis incidence over 5 years (2016–2020) among people of Uzbek and Karakalpak ethnicities living in the Republic of Karakalpakstan was compared and retrospectively analyzed.

Results. In 2016–2020, tuberculosis incidence among people of the Karakalpak ethnicity (whose ancestors were nomadic and seminomadic people) made 147,08 per 100,000 population on the average (2016 – 178,8; 2017 – 174,8; 2018 – 139,4; 2019 – 136,9; 2020 – 108,1 per 100,000 population), among people of the Uzbek ethnicity (whose ancestors lived sedentary lives), tuberculosis incidence made 85.3 per 100,000 population on the average (2016 – 92,4; 2017 – 89,5; 2018 – 139,4; 2019 – 136,9; 2020 – 60,9 per 100,000 population). A statistically significant difference was demonstrated in tuberculosis incidence among people of the Karakalpak and Uzbek ethnic groups.

Key words: tuberculosis, sedentary tribes, seminomadic tribes, Uzbeks, Karakalpaks.

For citations: Asadov D. A., Khamraev A. K., Yuldashev G. K. Ethnogeographic features of tuberculosis incidence in the South Aral Sea region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 6–12 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-6-12>

Для корреспонденции:
Хамраев Атаджан Каримович
E-mail: atadjan@yandex.ru

Correspondence:
Atadzhan K. Khamraev
Email: atadjan@yandex.ru

Введение

С момента начала официального сбора эпидемиологических данных по туберкулезу в Южном Приаралье (40-е годы XX столетия) заболеваемость туберкулезом и смертность от него в этом регионе были в 1,5–2 раза выше, чем в среднем по стране [1]. За последние 30 лет высокий уровень заболеваемости туберкулезом в регионе связывают с экологической катастрофой – постепенным высыханием Аральского моря. Тем не менее, согласно отчетным данным Узбекского научно-исследовательского туберкулезного института за 1953 год, интенсивные показатели заболеваемости туберкулезом в Республике Каракалпакстан (тогда Каракалпакской АССР) были в два раза выше, чем в среднем по Республике Узбекистан (соответственно 615,4 и 315 на 100 тыс. населения) [2]. Эти данные указывают на то, что еще до начала высыхания Аральского моря эпидемическая ситуация по туберкулезу в регионе Приаралья была сложной и, вероятно, имеются и другие причины неблагоприятия по туберкулезу [5].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ первичной заболеваемости туберкулезом среды этносов, проживающих в регионе Южного Приаралья и установить, является ли принадлежность к каракалпакскому этносу фактором риска развития туберкулеза.

Материалы и методы

Проведен сравнительный ретроспективный анализ первичной заболеваемости туберкулезом за период 2016–2020 гг. согласно официальным данным регистрации случаев туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях двух районов Республики Каракалпакстан (Хаджейлийском

и Тахиаташском). При этом учитывались данные о принадлежности пациентов к разным этническим группам.

Общее количество населения Хаджейлийского и Тахиаташского районов Республики Каракалпакстан на 1 января 2021 года составляло 199 051 человек, это 10,34% общей численности населения Республики Каракалпакстан (1 923 785). Этнический состав населения представлен каракалпаками – 65 686 (33%) человек, узбеками – 65 689 (33%), казахами – 48 369 (24,3%), туркменами – 14 530 (7,3%) и лицами других национальностей – 4777 человек (2,4%). Структура населения по этническому составу в этих районах близка к таковой по Республике Каракалпакстан, где каракалпаки составляют 37%, узбеки – 40%, казахи – 16%, туркмены – 5% и остальные этносы – 1,8% (табл. 1).

Выявление случаев туберкулеза для всех групп населения проводилось при обращении за медицинской помощью, при профилактических осмотрах населения и при обследовании контактных лиц. Диагноз туберкулеза выставлялся на основании достоверных критериев: обнаружение в мокроте микобактерий туберкулеза (МБТ) (бактериоскопия и посев на жидкие питательные среды (технология MGIT)) и/или ДНК МБТ (система Xpert/RIF) в бактериологической лаборатории города Нукуса. При отсутствии выявления возбудителя диагноз устанавливался консилиумом специалистов по совокупности клинико-рентгенологических признаков.

Результаты исследования

Анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу (1955–2022 гг.) показал, что заболеваемость и смертность в Республике Каракалпакстан (РК) были значительно выше средних показателей по Узбекистану (РУз) (рис. 1). Исключение составляет 1980 год, когда уровни заболеваемости РК и РУз были одинаковыми.

Таблица 1. Динамика первичной заболеваемости туберкулезом в Хаджейлийском и Тахиаташском районах Республики Каракалпакстан в 2016–2020 гг.

Table 1. Changes in tuberculosis incidence in Khadzheyli and Takhiatash Districts of the Republic of Karakalpakstan, 2016–2020

Национальность	Население, абс.					Доля населения	Количество впервые выявленных случаев туберкулеза					Интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения				
	2016	2017	2018	2019	2020		%	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019
Каракалпаки	62 076	62 924	63 862	64 999	65 686	33	111	110	89	89	71	178,8	174,8	139,4	136,9	108,1
Узбеки	61 700	62 543	64 325	64 495	65 689	33	57	56	61	58	40	92,4	89,5	94,8	89,9	60,9
Казахи	45 710	46 335	47 025	47 715	48 369	24,3	51	41	34	45	30	111,6	89,7	72,3	94,3	62,0
Туркмены	13 712	13 919	14 127	14 412	14 530	7,3	11	8	9	16	8	80,2	64,6	63,7	111,0	55,1
Другие национальности	4514	4576	4483	4874	4777	2,4	6	1	2	3	3	132,9	21,8	66,9	61,55	62,8
Всего по двум районам	188 110	190 680	193 522	196 495	199 051	100	236	216	195	211	152	125,4	113,3	100,8	107,4	76,4
По Республике Каракалпакстан	1 817 491	1 842 321	1 869 782	1 898 351	1 923 785	10,34	1507	1411	1470	1434	1108	84,3	77,7	79,2	76,7	57,6

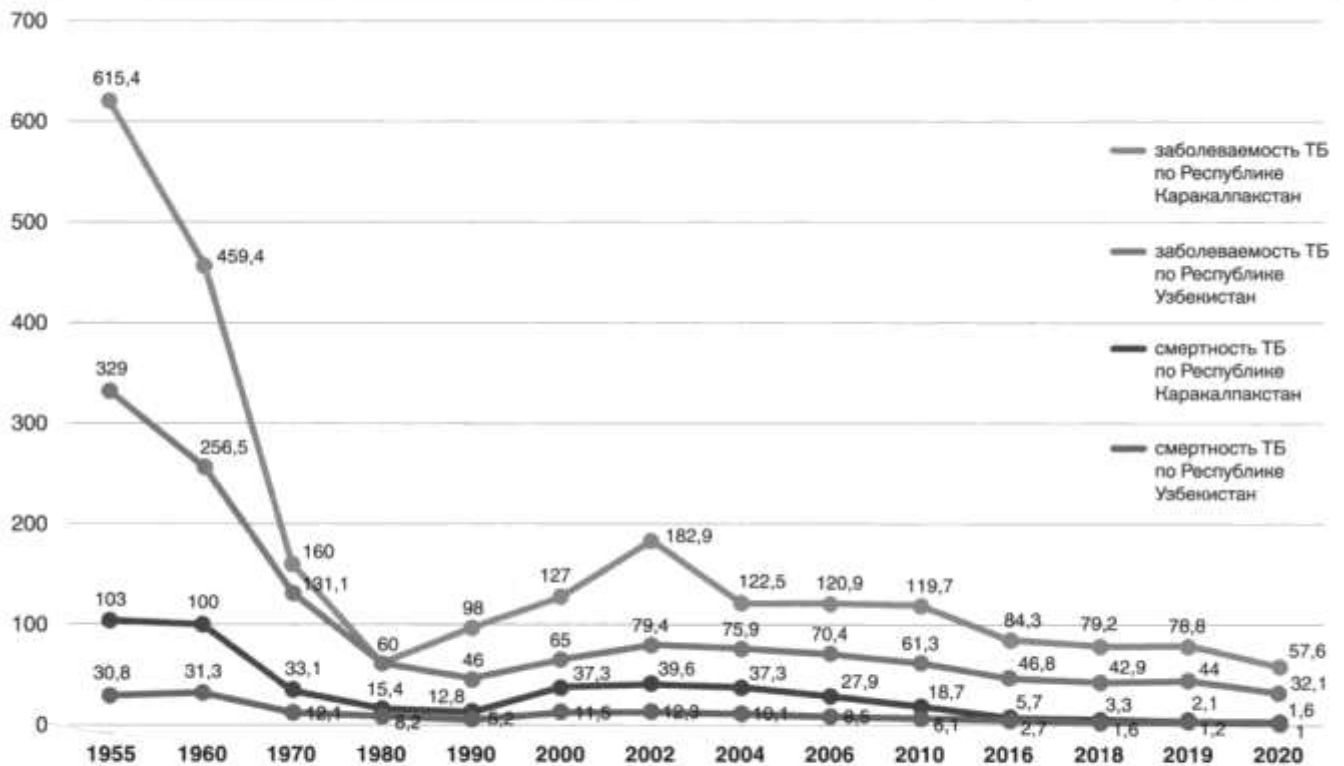


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в Республике Узбекистан и Республике Каракалпакстан в период 1955–2020 гг. (вертикальная ось – уровни интенсивного показателя заболеваемости на 100 тыс. населения, горизонтальная ось – годы)

Fig. 1. Changes in tuberculosis incidence and mortality in the Republic of Uzbekistan and the Republic of Karakalpakstan, 1955–2020 (the vertical axis indicates levels of intensive incidence rate per 100,000 population, the horizontal axis indicates years)

Низкий уровень заболеваемости (29–64,1 на 100 тыс. населения) традиционно регистрируется в южных районах (Амударьинский, Эликкалинский, Берунийский и Турткульский (рис. 2)) Республики Каракалпакстан, наиболее высокие уровни (94–187 на 100 тыс. населения) обычно отмечаются в северных (Караузьякский, Тахтакупырский и Чимбайский) и северо-западных (Муйнакском, Кунградском и Канлыккульском) районах и средние уровни заболеваемости (85–158 на 100 тыс. населения) в центральных (г. Нукусе, Тахиаташском, Хаджейлийском, Нукусском) районах. Указанные отличия в заболеваемости туберкулезом в регионе Приаралья отмечаются давно. Так, в 1958 году в г. Нукусе показатель заболеваемости составил 1370, в г. Чимбае – 1922, в г. Муйнаке – 1734 и в г. Ходжейли – 1151 на 100 тыс. населения, тогда как в г. Турткуле этот показатель составлял 450, в г. Беруний – 851, в Амударье – 436 на 100 тыс. населения. В целом среди городского населения Республики Каракалпакстан – 1248 случаев на 100 тыс. населения.

Одной из вероятных причин такой географической разнородности заболеваемости туберкулезом может быть этнический состав населения. Так, в южных районах, где эпидемическая ситуация по туберкулезу более благоприятна, исторически преимущественно живут лица узбекской национальности,

которые веками вели оседлый образ жизни и занимались в основном земледелием. Соответственно, они имели более тесный контакт друг с другом, что облегчало передачу инфекции по сравнению с населением, которое вело кочевой и полукочевой образ жизни. Можно предположить, что у представителей оседлых этносов, склонных к активации туберкулезной инфекции, развивался туберкулез, который в отсутствие противотуберкулезной терапии приводил к летальному исходу, то есть в результате «естественного отбора» среди оседлого населения стало значительно больше лиц генетически не подверженных заболеванию туберкулезом. В тоже время среди кочевых этносов из-за разобщенности такие процессы были значительно менее выражены.

Северные и северо-западные районы, где показатели заболеваемости туберкулезом наиболее высокие, преимущественно заселены этносами (лица каракалпакской и казахской национальности), которые до 40-х годов XX века в основном вели полукочевой и кочевой образ жизни. К ним можно отнести также определенное число лиц узбекской национальности, предки которых вели кочевой образ жизни (Аральские узбеки) [3]. Начавшийся процесс коллективизации сельскохозяйственного производства на всей территории бывшего Советского Союза коснулся и жителей этих районов. Большинство населения из рыболовства и животноводства перешли в сель-

ское хозяйство и промышленное производство, при этом полукочевой и кочевой образ жизни сменился на оседлый. Полукочевые и кочевые этносы жили разобщенно небольшими семьями, редко встречались в закрытых пространствах с людьми других поселений. После смены образа жизни на оседлый они поселились в поселках и городах, резко возросло количество контактов и риск инфицирования МБТ, а следовательно, заболевания туберкулезом генетически предрасположенных лиц.

Еще в первой половине XX века исследователями было обнаружено, что риск развития туберкулеза после инфицирования МБТ был значительно выше в группах населения, ранее не встречавшихся с туберкулезом, подобная ситуация была и с другими инфекционными заболеваниями.

С момента начала официальной регистрации в Республике Каракалпакстан высокие показатели заболеваемости туберкулезом были среди жителей северо-западных регионов и значительно ниже в южных районах.

На основании изложенных выше предположений мы выдвинули гипотезу – «популяция, которая ранее вела оседлый образ жизни, прошла "естественный отбор" в отношении заболевания туберкулезом». А полукочевые и кочевые народы перешли на оседлый образ жизни к 40-м годам XX века и пройти такой «естественный отбор» не успели, поскольку начавшаяся эра антибактериальной терапии туберкулеза резко снизила заболеваемость

и смертность. Для проверки данной гипотезы нами проведен анализ показателя первичной заболеваемости туберкулезом за период 2016–2020 гг. среди лиц различных национальностей, проживающих в Ходжейлийском и Тахиаташском районах.

В общей сложности в двух этих районах были зарегистрированы следующие показатели заболеваемости туберкулезом: в 2016 г. – 125,4; в 2017 г. – 113,3; в 2018 г. – 100,8; в 2019 г. – 107,4; в 2020 г. – 76,4 на 100 тыс. населения. То есть показатель первичной заболеваемости туберкулезом снизился на 39,07%. В целом по Республике Каракалпакстан этот показатель снизился на 31,7% (с 84,3% в 2016 г. до 57,6% в 2020 г.). Для проверки статистической значимости снижения данного показателя использован t-критерий Стьюдента (табл. 2).

Расчеты показали статистическую значимость снижения интенсивных показателей первичной заболеваемости туберкулезом в Ходжейлийском и Тахиаташском районах Республики Каракалпакстан за период 2016–2020 гг. (t-критерия Стьюдента = 4,79; $p < 0,05$). При анализе этнического состава заболевших были выявлено, что первичная заболеваемость туберкулезом за 2016–2020 гг. среди лиц каракалпакской национальности в среднем составила 147,08 на 100 тыс. населения (2016 г. – 178,8; 2017 г. – 174,8; 2018 г. – 139,4; 2019 г. – 136,9; 2020 г. – 108,1), среди лиц узбекской национальности – 85,3 на 100 тыс. населения (2016 г. – 92,4; 2017 г. – 89,5; 2018 г. – 94,8; 2019 г. – 89,9; 2020 г. – 60,9), среди лиц казах-

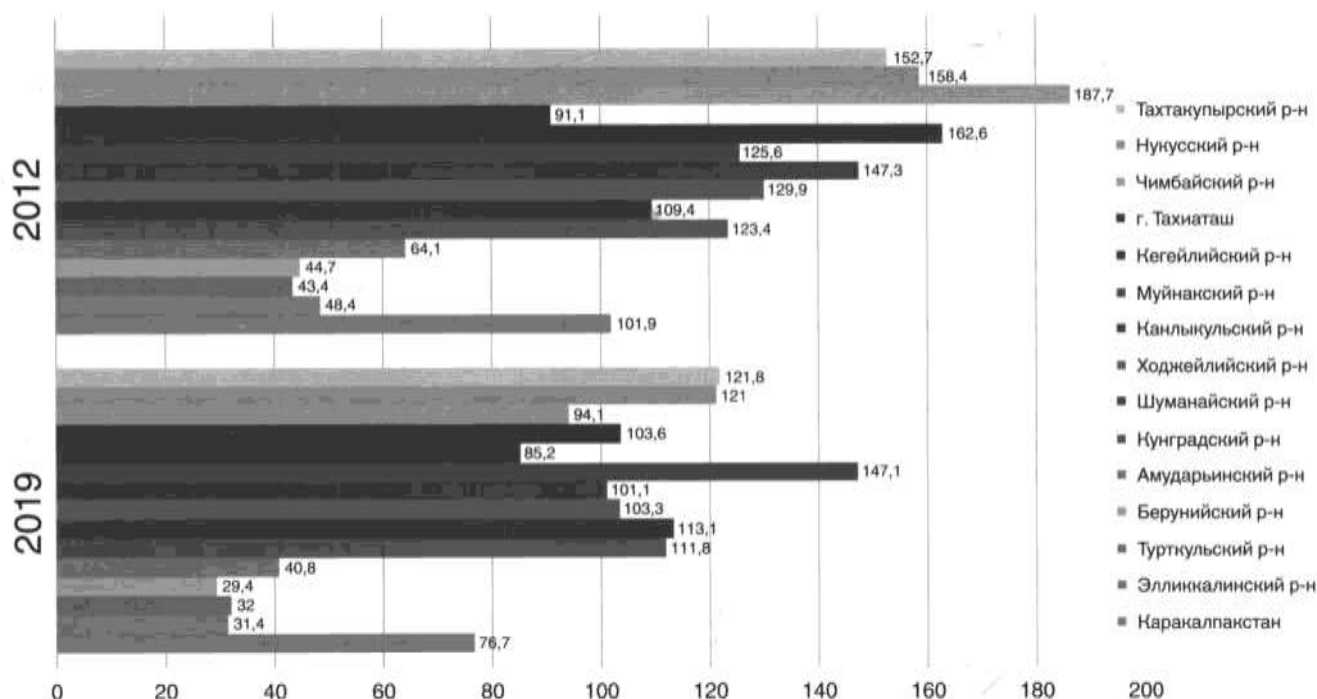


Рис. 2. Динамика заболеваемости туберкулезом в районах Республики Каракалпакстан в 2012 и 2019 гг. (вертикальная ось – годы, горизонтальная ось – уровни интенсивного показателя заболеваемости на 100 тыс. населения)

Fig. 2. Changes in tuberculosis incidence in districts of the Republic of Karakalpakstan in 2012 and 2019 (the vertical axis indicates years, the horizontal axis indicates levels of intensive morbidity rate per 100,000 population)

Таблица 2. Динамика интенсивных показателей первичной заболеваемости туберкулезом в Ходжейлийском и Тахияташском районах Республики Каракалпакстан в 2016–2020 гг.

Table 2. Changes in the intensive rates of tuberculosis incidence in Khodzheyli and Takhiatash Districts of the Republic of Karakalpakstan in 2016–2020

Национальность	Интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения					Средняя ошибка относительного показателя		Значение t-критерия Стьюдента***	Статистическая значимость различия, p
	2016*	2017	2018	2019	2020**	2016 года, m ₁	2020 года, m ₂		
Каракалпакцы	178,8	174,8	139,4	136,9	108,1	±0,02	±0,01	3,33	<0,05
Узбеки	92,4	89,5	94,8	89,9	60,9	±0,01	±0,01	2,02	<0,05
Казахи	111,6	89,7	72,3	94,3	62,0	±0,02	±0,01	2,57	<0,05
Туркмены	80,2	64,6	63,7	111,0	55,1	±0,02	±0,02	0,81	>0,05
Другие национальности	32,9	21,8	66,9	61,55	62,8	±0,05	±0,04	1,08	>0,05
Всего по двум районам	125,4	113,3	100,8	107,4	76,4	±0,01	±0,01	4,79	<0,05
По Республике Каракалпакстан	84,3	77,7	79,2	76,7	57,6	±0,001	±0,001	9,22	<0,05

Примечание: * – базовым показателем взяты данные 2016 г. ** – динамика снижения в 2020 г. в сравнении с 2016 г.

*** – Критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,972, при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

ской национальности – 85,5 на 100 тыс. населения (2016 г. – 111,6; 2017 г. – 89,7; 2018 г. – 72,3; 2019 г. – 94,3; 2020 г. – 62,0), среди лиц туркменской национальности – 73,5 на 100 тыс. населения (2016 г. – 80,2; 2017 г. – 64,6; 2018 г. – 63,7; 2019 г. – 111,0; 2020 г. – 55,1), среди других национальностей – 64,6 на 100 тыс. населения (2016 г. – 132,9; 2017 г. – 21,8; 2018 г. – 66,9; 2019 г. – 61,5; 2020 г. – 62,8).

Проведен расчет статистической значимости различий между группами по интенсивным показателям первичной заболеваемости туберкулезом (табл. 3). Показатели в каракалпакской этнической группе статистически значимо отличались (за весь период изучения и по средним за 2016–2020 гг.) от узбекской ($t=3,28$; $p<0,05$), казахской ($t=3,28$;

$p<0,05$), туркменской ($t=2,83$; $p<0,05$) и другим этническим группам ($t=2,05$; $p<0,05$).

В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом и его географическое распространение также сильно различаются. Например, в 2008 году заболеваемость туберкулезом в Республике Тыва была самой высокой (241 на 100 тыс. населения) среди регионов Российской Федерации (средний показатель 85,1 на 100 тыс. населения). При этом заболеваемость туберкулезом среди жителей коренной национальности в республике Тыва в 4–7 раз выше, чем в других популяциях [4]. Ограничением нашего исследования является то, что учитывался только этнический фактор в развитии туберкулеза, эндогенные и экзогенные влияния не учитывались.

Таблица 3. Анализ заболеваемости туберкулезом среды разных этнических групп в Ходжейлийском и Тахияташском районах Республики Каракалпакстан в 2016–2020 гг.

Table 3. Analysis of tuberculosis incidence among different ethnic groups in Khodzheyli and Takhiatash Districts of the Republic of Karakalpakstan, 2016–2020

Национальность	2016 г.				2017 г.				2018 г.			
	Кол-во больных / кол-во населения	ИП	m ₁	t*	Кол-во больных / кол-во населения	ИП	m ₁	t*	Кол-во больных / кол-во населения	ИП	m ₁	t*
Каракалпакцы*	111 / 62 076	178,8	±0,02		110 / 62 924	174,8	±0,02		89 / 63 863	139,4	±0,01	
Узбеки	57 / 61 700	92,4	±0,01	4,13 ($p<0,05$)	56 / 62 543	89,5	±0,01	4,16 ($p<0,05$)	61 / 64 325	94,8	±0,01	2,33 ($p<0,05$)
Казахи	51 / 45 710	111,6	±0,02	2,24 ($p<0,05$)	41 / 46 335	89,7	±0,01	3,99 ($p<0,05$)	34 / 47 025	72,3	±0,01	3,48 ($p<0,05$)
Туркмены	11 / 13 712	80,2	±0,02	3,34 ($p<0,05$)	8 / 13 919	64,6	±0,02	4,47 ($p<0,05$)	9 / 14 127	63,7	±0,02	2,93 ($p<0,05$)
Другие национальности	6 / 4514	132,9	±0,05	0,81 ($p>0,05$)	1 / 4574	21,8	±0,02	5,57 ($p<0,05$)	2 / 4483	66,9	±0,03	2,72 ($p<0,05$)
Всего по двум районам	236 / 188 110	125,4	±0,01	2,84 ($p<0,05$)	216 / 190 080	113,3	±0,01	3,33 ($p<0,05$)	195 / 193 522	100,8	±0,01	2,35 ($p<0,05$)
По Республике Каракалпакстан	1507 / 1 817 491	84,3	±0,02	5,61 ($p<0,05$)	1411 / 1 842 321	77,7	±0,001	5,86 ($p<0,05$)	1470 / 1 869 782	79,2	±0,001	4,08 ($p<0,05$)

Таблица 3. Окончание

Table 3. Ending

Национальность	2019 г.				2020 г.				Средние показатели за 2016–2020 гг.			
	Кол-во больных / кол-во населения	ИП	m_1	t^*	Кол-во больных / кол-во населения	ИП	m_1	t^*	Кол-во больных / кол-во населения	ИП	m_1	t^*
Каракалпаки*	89 / 64 999	136,9	±0,01		71 / 65 686	108,1	±0,01		94 / 63 904	147,08	±0,02	
Узбеки	58 / 64 495	89,9	±0,01	2,51 ($p<0,05$)	40 / 65 689	60,9	±0,01	2,94 ($p<0,05$)	54 / 63 750	85,3	±0,01	3,28 ($p<0,05$)
Казахи	45 / 47 715	94,3	±0,01	1,88 ($p>0,05$)	30 / 48 369	62,0	±0,01	2,69 ($p<0,05$)	40 / 47 031	85,5	±0,01	3,28 ($p<0,05$)
Туркмены	16 / 14 412	111,0	±0,03	0,83 ($p>0,05$)	8 / 14 530	55,1	±0,02	2,28 ($p<0,05$)	10 / 14 140	73,5	±0,01	2,83 ($p<0,05$)
Другие национальности	3 / 4874	61,55	±0,04	1,96 ($p>0,05$)	3 / 4777	62,8	±0,04	1,18 ($p>0,05$)	3 / 4645	64,6	±0,04	2,05 ($p<0,05$)
Всего по двум районам	211 / 196 495	107,4	±0,01	1,81 ($p>0,05$)	152 / 199 051	76,4	±0,01	2,23 ($p<0,05$)	202 / 193 571	104,3	±0,01	2,54 ($p<0,05$)
По Республике Каракалпакстан	1434 / 1 898 351	76,7	±0,001	4,19 ($p<0,05$)	1108 / 1 923 785	56,6	±0,001	3,90 ($p<0,05$)	1386 / 1 870 346	74,1	±0,001	4,77 ($p<0,05$)

Примечание: ИП – интенсивный показатель заболеваемости ТБ; m_1 – средняя ошибка относительного показателя; t – значение t -критерия Стьюдента.

*Показатели заболеваемости группы каракалпаки сравнены с каждой другой национальной группой.

Выводы

1. Показатель заболеваемости туберкулезом в Республике Каракалпакстан в динамике имеет тенденцию к снижению.

2. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в разных регионах имеет существенные различия, что нельзя объяснить только социально-экономическими и экологическими причинами.

3. В исследованных районах Республики Каракалпакстан заболеваемость туберкулезом в период

2016–2020 гг. среди лиц каракалпакской этнической группы была выше, чем в других этносах, проживающих в этих районах. Различия заболеваемости туберкулезом в исследованных районах Республики Каракалпакстан возможно обусловлены различиями образа жизни предков ныне живущих этносов.

4. В связи с выявлением статистически значимых различий в показателях заболеваемости туберкулезом принадлежность к каракалпакской этнической группе можно рассматривать как фактор повышенного риска развития туберкулеза.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асадов Д. А., Хамраев А. К., Сапаев Н. И., Мирворисова Л. Т. Основные особенности распространения лекарственной устойчивости в семейных очагах туберкулеза в Республике Каракалпакстан // Медицинский журнал Узбекистана. – 2012. – № 3. – С. 58–62.
2. Асадов Д. А., Хамраев А. К., Мирворисова Л. Т., Арипов Т. Ю. Проблемы и возрастные особенности заболеваемости туберкулезом в регионе южного Приаралья // Вестник Хорезмской академии Маъмуна. – 2013. – Т. 26. – № 1. – С. 10–13.
3. Камалов С. К. Каракалпаки в VIII–XIX веках: Издательство «Фан», Ташкент, 1968. – С. 65.
4. Кызыл-Олл М. М. Течение туберкулеза органов дыхания у лиц молодого возраста тувинской национальности с различным фенотипом антигенов ХЛИА: Автореферат кандидата медицинских наук. 14.01.16 – фтизиатрия. – М., 2010. – 3 с. URL: <http://critub.ru/wp-content/uploads/автореферат-кызыл-оол-м.м..pdf> [Дата обращения 01 июня 2023 г.].
5. Отчеты деятельности Узбекского научно-исследовательского туберкулезного института за 1940–1960 гг. Национальный архив Республики Узбекистан научно-технических и медицинских документов. Оп. 8. Д. 11. Л. 9–15.

REFERENCES

1. Asadov D. A., Khamraev A. K., Sapaev N. I., Mirvorisova L. T. The main parameters of drug resistance transmission in family exposure to tuberculosis in the Republic of Karakalpakstan. *Meditsinskiy Journal Uzbekistana*, 2012, no. 3, pp. 58–62. (In Russ.)
2. Asadov D. A., Khamraev A. K., Mirvorisova L. T., Aripov T. Yu. Problems and age-specific features of tuberculosis incidence in the South Aral Sea region. *Vestnik Khorezmskoy Akademii Ma'muna*, 2013, vol. 26, no. 1, pp. 10–13. (In Russ.)
3. Kamalov S. K. *Karakalpaki v VIII–XIX vekakh*. [Karakalpaks in the VIII–XIX centuries]. Izdatelstvo Fan Publ., Tashkent, 1968, pp. 65.
4. Kyzyl-Oll M.M. *Techeniye tuberkuleza organov dykhaniya u lits mladogo vozrasta tuvinskoj natsionalnosti s razlichnym fenotipom antigenov KHLA: Avtoreferat kandidata meditsinskih nauk*. [The course of respiratory tuberculosis in young people of Tuvian ethnicity with a different phenotype of CPA antigens. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 3 p. <http://critub.ru/wp-content/uploads/avtoreferat-kызыл-оол-м.м..pdf> [Accessed June 1, 2023].
5. *Otchety deyatelnosti Uzbekskogo nauchno-issledovatel'skogo tuberkuleznogo instituta za 1940–1960 gg.* [Reports of the activities of the Uzbek Research Tuberculosis Institute for 1940–1960]. National Archive of the Republic of Uzbekistan of Scientific, Technical and Medical Documents. Op. 8, D. 11. L. 9–15.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников
100007, Республика Узбекистан,
г. Ташкент, улица Паркентская, д. 51а
Тел.: +998-712681626*

Асадов Дамин Абдурахимович

*Д.м.н., профессор, заведующий кафедры
«Общественное здоровье и управление здравоохранением»
Тел.: +998-981260789
E-mail: asadov.damin@yandex.com*

Хамраев Атаджан Каримович

*Д.м.н., доцент кафедры
«Общественное здоровье и управление здравоохранением»
Тел.: +998-973583444
E-mail: atadjan@yandex.ru*

Гулмирза Каримович Юлдашов

*Соискатель кафедры
«Общественное здоровье и управление здравоохранением»
Тел.: +998-974747200
E-mail: Yuldashov2022@gmail.com*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Center for Professional Development
of Medical Personnel
51a, Parkentskaya St., Tashkent,
Uzbekistan Republic, 100007
Phone: +998-712681626*

Damin A. Asadov

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
of Public Health and Health Care Management
Phone: +998-981260789
Email: asadov.damin@yandex.com*

Atadzhan K. Khamraev

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Department
of Public Health and Health Care Management
Phone: +998-973583444
Email: atadjan@yandex.ru*

Gulmirza K. Yuldashev

*Postgraduate Student of Department of Public Health
and Health Care Management
Phone: +998-974747200
Email: Yuldashov2022@gmail.com*

Поступила 12.09.2022

Submitted as of 12.09.2022



Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослого населения города Москвы

Е. М. БОГОРОДСКАЯ^{1,2}, Л. В. СЛОГОЦКАЯ^{1,2}, Л. М. ТУКТАРОВА¹, Г. С. ОГАНЕЗОВА^{1,2}, Н. В. МУСАТКИНА¹,
Н. В. ЛИТВИНОВА¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности проведения скрининга туберкулезной инфекции в группах риска у взрослых с помощью кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – препаратом Диаскинтест®.

Материалы и методы. Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска заболевания туберкулезом и у населения с неустановленным риском проводился в 2019–2021 гг. с охватом 449 842 человека. Обследованы лица 18 лет и старше – пациенты Центра борьбы с туберкулезом, поликлиник и стационаров медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы. Под положительными результатами на пробу с АТР учитывались и сомнительные результаты.

Результаты. Частота положительных результатов на пробу с АТР у лиц, представляющих здоровое по туберкулезу население была следующей: у лиц из окружения беременных женщин и новорожденных – 2,0% (95% ДИ 1,54–2,10); у декретированных контингентов (работники пищевых производств, водоснабжающих организаций, коммунальных служб) – 2,68% (95% ДИ 2,54–2,82). Иная ситуация наблюдалась в группах социального риска (иностранные граждане и лица без гражданства) – у них положительные реакции на пробу с АТР составили 21,05% (95% ДИ 20,08–22,06). Большинство из них прибыли в Москву из государств с высоким бременем туберкулеза. К группам высокого риска относятся также лица, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками, у них частота положительной пробы составила 10,58% (95% ДИ 8,41–13,24). Среди медицинских групп риска наибольшие показатели отмечены у лиц, наблюдающихся в противотуберкулезных учреждениях после завершения курса лечения туберкулеза – 39,96% (95% ДИ 38,31–41,64).

Заключение. Обследование наиболее угрожаемых по развитию туберкулеза групп риска дало положительный эффект и еще раз подтвердило необходимость работы именно с ними, как среди постоянного, так и мигрирующего населения. Иммунологический тест – кожная проба с препаратом Диаскинтест является надежным инструментом обследования групп риска развития туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, группы риска, скрининг, кожная проба, Диаскинтест.

Для цитирования: Богородская Е. М., Слогодская Л. В., Туктарова Л. М., Оганезова Г. С., Мусаткина Н. В., Литвинова Н. В. Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослого населения города Москвы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 13–21. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21>

Screening for Tuberculosis Infection in Risk Groups in the Adult Population of Moscow

Е. М. BOGORODSKAYA^{1,2}, Л. В. SLOGOTSKAYA^{1,2}, Л. М. TUKTAROVA¹, Г. С. OGANEZOVA^{1,2},
Н. В. MUSATKINA¹, Н. В. LITVINOVA¹

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

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of screening for tuberculosis infection in risk groups among adults using the skin test with tuberculous recombinant allergen (TRA) – Diaskintest®.

Subjects and Methods. In 2019–2021, screening for tuberculosis infection in risk groups and in the population with an unknown risk was carried out covering 449,842 people. People aged 18 years and older were examined – patients of the Tuberculosis Control Center, polyclinics and hospitals of medical organizations of the Moscow Health Department. Questionable results were taken into account as positive results of the TRA test.

Results. The frequency of positive results of the TRA test in healthy population was as follows: in those contacting pregnant women and newborns – 2.0% (95% CI 1.54–2.10); in decreed groups (workers in food industry, water supply organizations, utilities) – 2.68% (95% CI 2.54–2.82). The situation was different in social risk groups (foreign citizens and stateless persons) – they responded positively to the TRA test in 21.05% (95% CI 20.08–22.06). Most of them arrived to Moscow from states with a high burden of tuberculosis. High-risk groups also include those abusing alcohol and substances; they had positive results in 10.58% (95% CI 8.41–13.24). Among the medical risk groups, the highest rates were observed in those followed up by tuberculosis control services after tuberculosis treatment completion – 39.96% (95% CI 38.31–41.64).

Conclusion. Screening in the groups facing the highest risk of developing tuberculosis had a positive effect and once again confirmed the need to screen both resident and migrating population. The immunological skin test with Diaskintest is a reliable tool for examining tuberculosis risk groups.

Key words: tuberculosis, risk groups, screening, skin test, Diaskintest.

For citations: Bogorodskaya E. M., Slogotskaya L. V., Tuktarova L. M., Oganezova G. S., Musatkina N. V., Litvinova N. V. Screening for tuberculosis infection in risk groups in the adult population of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 13–21 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21>

Для корреспонденции:

Богородская Елена Михайловна
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru

Correspondence:

Elena M. Bogorodskaya
Email: el_bogorodskaya@mail.ru

Введение

Туберкулез в мире продолжает ускользать от традиционных стратегий борьбы. Согласно Глобальному докладу ВОЗ о туберкулезе за 2021 г. [20], в 2020 г. во всем мире туберкулезом заболело 5,8 миллионов человек, 1,5 миллиона умерло (включая лиц, живущих с ВИЧ). Эти цифры могут быть занижены, поскольку пандемия COVID-19 привела к недостаточной диагностике случаев туберкулеза.

Без решения вопроса о диагностике и лечении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) не будет решена задача снижения заболеваемости туберкулезом во всех странах. Это имеет важное значение для стимулирования разработок новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди тех, кто инфицирован микобактериями туберкулеза (МБТ) [24, 25].

Профилактическое лечение лиц, подверженных риску реактивации ЛТИ, – ключевой компонент стратегии ликвидации туберкулеза [22, 23, 24].

Кожные туберкулиновые пробы (КТП) основаны на определении гиперчувствительности замедленного типа в ответ на заражение МБТ, нетуберкулезными микобактериями или вакцинным штаммом BCG. Большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствует помимо МБТ в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и в нетуберкулезных микобактериях [9]. Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе), при этом ее чувствительность сильно зависит от границы положительного результата – наибольшая при папуле от 5 мм и более [18], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулезной инфекции) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсбилизацией нетуберкулезными микобактериями [16].

Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало беспорное влияние на понимание биологии данного возбудителя [10]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis* BCG и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis* BCG [10, 11, 13] привели к идентификации зоны

генома RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее пригодных для использования в диагностических целях белка (ESAT-6 и CFP-10) кодируются именно в зоне генома RD1.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан для внутрикожного теста аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат Диаскинтест. Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT-6-CFP-10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [4].

По результатам клинических исследований, которые показали высокую чувствительность и специфичность (особенно у детей [5]), аллерген туберкулезный рекомбинантный (препарат Диаскинтест®) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения (Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855. «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109»).

В настоящее время в мире приоритетной задачей является разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза и ЛТИ у детей и проведение систематического скрининга. Важным требованием при этом является низкая стоимость и простота исполнения для выявления туберкулеза на уровне первичной медицинской помощи.

В 2022 году ВОЗ выпустила «Экспресс-извещение: кожные пробы с туберкулезным антигеном для диагностики туберкулезной инфекции» [17], а затем «Оперативное руководство ВОЗ по туберкулезу» и «Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию» [19, 21]. В них сообщается, что в настоящее время разработаны новые пробы на антигены МБТ, которые позволяют измерить клеточно-опосредованный иммунологический ответ. Специфичность этих проб по сравнению с туберкулиновой пробой Манту позволяет давать более надежные результаты у детей и людей, живущих с ВИЧ. В них используются специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10).

Из приведенных в «Оперативном руководстве» данных следует, что из всех кожных тестов, ис-

пользующих специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10), наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает российский на основе препарата Диаскинтест – 88,4% и 99,1%. При этом специфичность пробы Манту составляет всего 64,9%.

Годом ранее ВОЗ поручила провести систематический обзор опубликованных и неопубликованных данных по этому новому классу тестов на туберкулезную инфекцию, которые ранее не рассматривались ВОЗ. Была создана группа по разработке методических рекомендаций для обсуждения результатов систематических обзоров и выработки рекомендаций по данному классу технологий для диагностики туберкулезной инфекции. Сюда вошли тесты: Diaskintest (Generium, Российская Федерация); C-Tb (Serum Institute of India, Индия); C-TST (известный как ESAT6-CFP10 тест, Anhui Zhifei Longcom, Китай) [16].

В 2022 году в журнале Lancet [12] был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных тестов IGRA с теми же антигенами (ESAT6 и CFP10), что и в новых кожных пробах, а также туберкулиновых проб Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест составила 91,18% (95% ДИ 81,72–95,98) по сравнению с 88,24% (78,20–94,01) у пробы Манту (при размере папулы ≥ 5 мм); 89,66% (78,83–95,28) для QuantiFERON и 90,91% (79,95–96,16) для TSPOT.TB. Согласованность тестов C-Tb с IGRA у лиц с активным туберкулезом составила 79,80% (95% ДИ 76,10–83,07) по сравнению с 78,92% (74,65–82,63) для пробы Манту с дифференцированными пороговыми значениями положительных результатов (5 мм для ВИЧ-положительных, лиц с ослабленным иммунитетом или лиц, не вакцинированных БЦЖ, и 15 мм – для иммунокомпетентных лиц, вакцинированных БЦЖ). Чувствительность C-Tb составляла 74,52% (95% ДИ 70,39–78,25) по сравнению с чувствительностью 78,18% (67,75–85,94) у пробы Манту – с пороговыми значениями 5 мм и 15 мм, и 71,67% (63,44–78,68) – у тестов IGRA. Специфичность составила 97,85% (95% ДИ 93,96–99,25) у C-Tb; у пробы Манту – 93,31% (90,22–95,48) с порогом положительного результата ≥ 15 мм; 99,15% (79,66–99,97) – у лабораторных тестов IGRA. Чувствительность EC-skintest составила 86,06% (95% ДИ 82,39–89,07) [12].

Высокая стоимость и ограниченная доступность тестов IGRA в большинстве стран с недостаточными ресурсами не позволяют их использовать [14, 15]. Даже в США было показано, что тесты IGRA использовались гораздо реже, чем туберкулиновые кожные пробы (13,7% против 86,3%), поскольку последние были дешевой диагностической стратегией [14].

Таким образом, как стоимость, так и практичность означают, что кожные пробы являются наиболее перспективной диагностической стратегией, и мно-

гие специалисты по туберкулезу (ТБ) высказались за разработку кожных проб, которые могли бы быть более точными для диагностики активного ТБ и ЛТИ [1, 2, 3, 6, 15].

Таким образом, до настоящего времени во всем мире не решен вопрос о методах скрининга туберкулезной инфекции как у детей, так и у взрослых. Не решены вопросы о наиболее эффективных и экономически выгодных тестах. Не определены группы, подлежащие скринингу, – сплошное обследование или только группы риска. С какой периодичностью должны быть обследованы эти группы – ежегодно или не каждый год. Какие методы дообследования должны быть применены для исключения активного туберкулеза и диагностики ЛТИ.

Цель исследования

Оценка эффективности проведения скрининга туберкулезной инфекции в группах риска у взрослых с помощью кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Материалы и методы

Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослых проводился в 2019–2021 гг. с охватом 449 842 человека.

В течение 3-х лет (2019–2021 гг.) поставлены кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест[®], далее – АТР). Обследование проводили взрослым (18 лет и старше) пациентам филиалов ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», поликлиник и стационаров медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ).

Всем лицам с положительной реакцией на кожную пробу с АТР выполнена компьютерная томография (КТ) для выявления возможных локальных поражений и последующего дополнительного обследования на туберкулез. Лица без локальных изменений наблюдались в противотуберкулезных учреждениях ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», где им проводилась превентивная терапия.

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

Результаты исследования

Для получения наиболее достоверных результатов в каждой группе были суммированы данные за 3 года.

Распространенность положительных и сомнительных результатов проб представлена в табл. 1.

Частота положительных результатов среди лиц, представляющих так называемое «здоровое по туберкулезу население» (то есть без бытового контакта с больным туберкулезом, не имевшие в анамнезе туберкулез, не связанные профессионально с больными туберкулезом и МБТ), а к ним можно отнести лиц из окружения беременных женщин и новорожденных, у них частота положительных и сомнительных результатов составила 2,7% (95% ДИ 2,06–3,70). К таким группам можно отнести декретированные контингенты, которые по своей профессиональной принадлежности имеют высокую вероятность в случае заболевания туберкулезом стать источником заражения для наиболее уязвимых групп, например, детей, включая новорожденных. Также могут заразить большое количество людей в силу своего профессионального контакта работники пищевых производств, водоснабжающих организаций, коммунальных служб и др. Частота положительных реакций у них составила 2,68% (95% ДИ 2,54–2,82).

Совсем иная ситуация наблюдается в группах социального риска. У иностранных граждан и лиц без гражданства при обращении в противотуберкулезные диспансеры города Москвы частота положительных реакций на пробу с АТР составила 21,05% (95% ДИ 20,08–22,06). Среди иностранных граждан, как правило, это люди, прибывшие в РФ из государств с высоким бременем туберкулеза.

К группам высокого социального риска заболевания туберкулезом относятся также лица злоупотребляющие алкоголем, наркотиками, в частности, состоящие на учете в филиалах ГКУЗ «Московский НПЦ наркологии ДЗМ». У них частота положительных реакций на пробу с АТР составила 10,58% (95% ДИ 8,41–13,24).

К таким же социальным группам риска относятся лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию и находящиеся в организациях социальной защиты или обследованные при обращении за медицинской помощью. Это, как правило, люди, не имеющие постоянного места жительства и работы. Среди них положительные реакции на АТР обнаружены в 6,4% (95% ДИ 5,89–6,95) и 6,69 (95% ДИ 6,44–6,94) соответственно.

К эпидемическим группам риска можно отнести людей, имеющих бытовой или производственный контакт с больными туберкулезом: медицинские работники; лица, освобожденные из мест заключения; лица, наблюдаемые в противотуберкулезных учреждениях здравоохранения в связи с установленным контактом с больными туберкулезом. Среди них наибольшая частота положительных реакций на пробу с АТР отмечена у лиц, освобожденных из следственных изоляторов УФСИН – 10,67% (95% ДИ 6,58–16,72). У контактов с больными туберкулезом (IV группа диспансерного наблюдения) по месту жительства, работы или учебы положительные реакции наблюдались в 6,39% (95% ДИ 6,21–6,57), что

Таблица 1. Результаты скрининга туберкулезной инфекции в группах риска у взрослых в Москве в 2019–2021 гг.

Table 1. Results of screening for tuberculosis infection in risk groups among adults in Moscow in 2019–2021

Контингенты лиц, подлежащих проведению кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении» (АТР)	Обследовано лиц	Результаты теста абс. – % (95% ДИ)		Распространенность сомнит + полож. % (95% ДИ)
		Сомнительные реакции	Положительные реакции	
ВИЧ-инфицированные лица	33 339	144 – 0,4 (0,4–0,5)	1522 – 4,6 (4,4–4,8)	5,0 (4,8–5,2)
Лица, перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами	9246	228 – 2,6 (2,3–2,9)	594 – 6,4 (5,9–6,9)	8,9 (8,3–9,5)
Лица, находящиеся в медицинских организациях психиатрического и психоневрологического профиля	11 480	71 – 0,6 (0,5–0,8)	884 – 7,7 (7,2–8,2)	8,3 (7,8–8,8)
Лица, принимающие иммуносупрессорные препараты	7084	126 – 1,8 (1,5–2,1)	353 – 5,0 (4,5–5,5)	6,8 (5,2–7,4)
Лица, состоящие на учете в Центре наркологии	633	14 – 2,2 (1,3–1,7)	53 – 8,4 (6,4–10,8)	10,6 (8,4–13,4)
Лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию и находящиеся в организациях социальной защиты	8283	7 – 0,1 (0,0–0,2)	523 – 6,3 (5,8–6,9)	6,4 (5,9–7,0)
Лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию, обследованные при обращении за медицинской помощью	38 434	208 – 0,5 (0,5–0,6)	2363 – 6,2 (5,9–6,4)	6,7 (6,4–6,9)
Лица, освобожденные из следственных изоляторов УФСИН	150	0 – 0,0 (0,51–3,0)	16 – 10,7 (6,6–16,7)	10,8 (6,6–16,7)
Иностранные граждане при обращении в противотуберкулезный диспансер	6498	93 – 1,4 (1,2–1,8)	1275 – 19,6 (18,7–20,6)	21,0 (20,1–22,1)
Лица из окружения беременных женщин и новорожденных	6038	32 – 0,6 (0,5–1,0)	75 – 1,4 (1,0–1,6)	2,0 (1,5–2,1)
Лица из числа декретированных контингентов	52 589	104 – 0,2 (0,2–0,2)	1303 – 2,5 (2,4–2,6)	2,7 (2,5–2,8)
Работники медицинских и аптечных организаций ДЗМ	186 840	603 – 0,3 (0,3–0,4)	5759 – 3,1 (3,0–3,2)	3,4 (3,3–3,5)
Контакты (IV ГДН)	72 133	419 – 0,6 (0,5–0,6)	4190 – 5,8 (5,6–6,0)	6,4 (6,2–6,6)
Лица после излечения туберкулеза при переводе в III группу ДН	3338	128 – 3,8 (3,2–4,5)	1206 – 36,1 (34,5–37,8)	40,0 (38,3–41,6)
Лица старше 15 лет из окружения детей и подростков с положительной реакцией на пробу с АТР	13 757	88 – 0,6 (0,5–0,8)	1276 – 9,3 (8,8–9,8)	9,9 (9,4–10,4)
ИТОГО	449 842	2265 – 0,5 (0,5–0,5)	21392 – 4,8 (4,7–4,8)	5,3 (5,2–5,3)

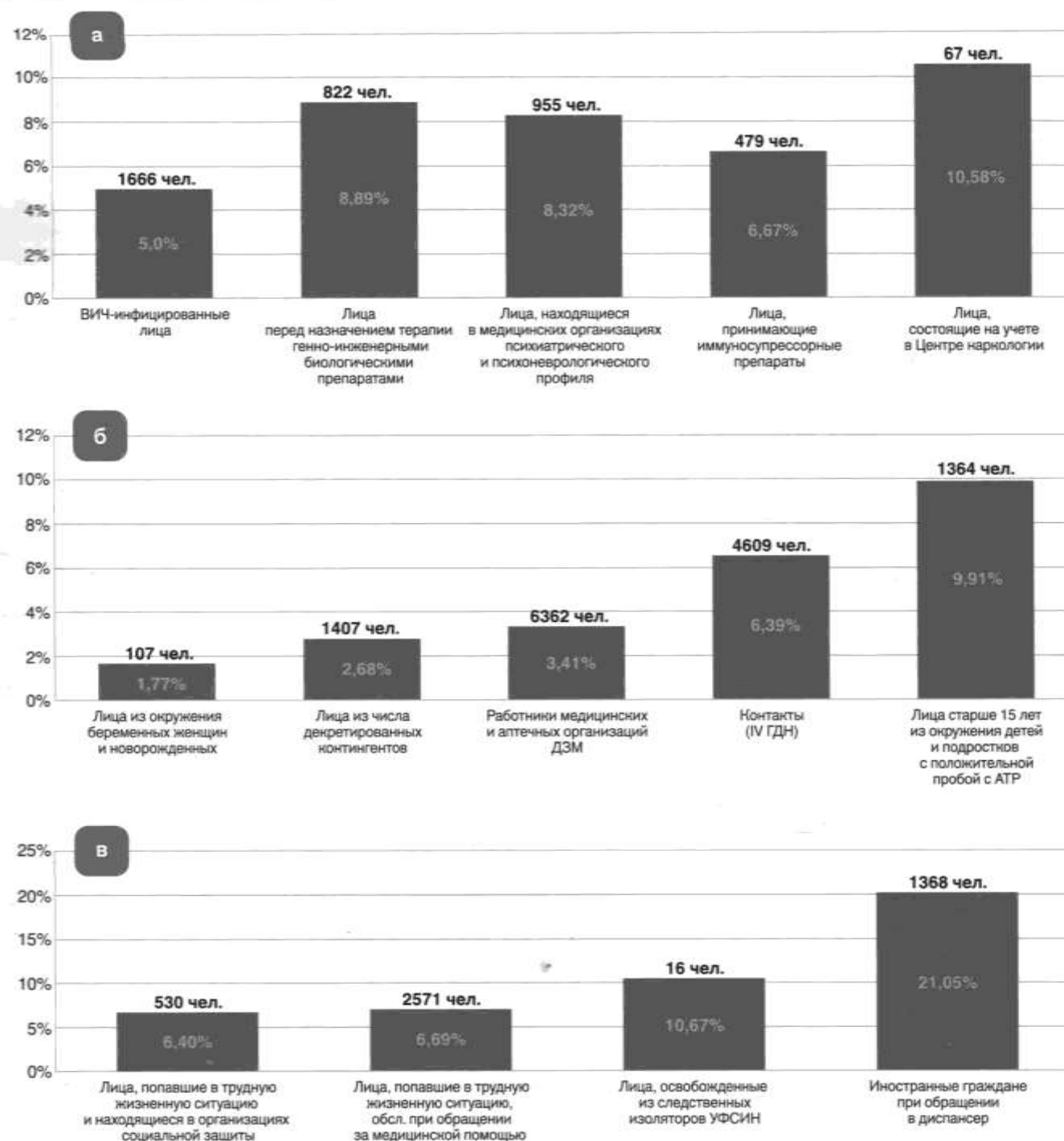


Рис. 1. Распространенность ЛТИ в разных группах риска развития туберкулеза и популяции: а) медицинские группы риска; б) контакты с больными туберкулезом (профессиональные и бытовые) и популяционные группы; в) социальные группы риска

Fig. 1. The prevalence of LTBI in different TB risk groups and populations: a) Medical risk groups; b) Those exposed to TB patients (professional and at home) and population groups; c) Social risk groups

ниже, чем в более ранние годы (в 2012 г. – 8,5%, в 2013 г. – 15,7%). Различия связаны с внедрением картографического метода обследования очагов туберкулезной инфекции и расширением профилактической работы в очагах начиная с 2014 г., когда круг контактных лиц был расширен с 4–5 до 15–28 человек на одного больного – источника туберкулезной инфекции.

У работников медицинских и аптечных организаций ДЗМ частота положительных реакций составила 3,41% (95% ДИ 3,32–3,49). Низкая частота распространения туберкулезной инфекции связана с проведением в эти годы большой работы по санитарной профилактике, связанной с масочным режимом во время пандемии COVID-19, обработкой рук, ношением спецодежды.

Однако у взрослых лиц из окружения детей и подростков, у которых зарегистрирована положительная реакция на кожную пробу с АТР, частота положительных реакций составила 9,91% (95% ДИ 9,43–10,43). Таким образом, дети с положительной реакцией являются маркером нераспознанного очага туберкулеза, в котором взрослые также инфицированы и находятся в группе риска.

Наиболее высокая частота положительных реакций на АТР обнаруживается у больных, завершивших лечение по поводу туберкулеза при переводе их в III группу диспансерного наблюдения или снятия с диспансерного наблюдения – она составляет 39,96% (95% ДИ 38,31–41,64). Это объясняется наличием иммунологической памяти на перенесенное заболевание или наличием сохраняющейся инфекции, вероятно, в латентном состоянии.

Интерес представляют медицинские группы риска, чья предрасположенность к заболеванию туберкулезом объясняется их основным заболеванием, у них отмечается высокая частота положительных реакций: у больных ВИЧ-инфекцией – 5,0% (95% ДИ 4,77–5,24). Это фактически полностью совпадает с данными, полученными в исследованиях, ранее проведенных в г. Москве у этой группы пациентов [7]. Очевидно, что не все источники туберкулезной инфекции выявляются при скрининге ВИЧ-позитивных лиц, часть из них из-за выраженной иммуносупрессии не дает положительной реакции.

У больных с аутоиммунными заболеваниями перед назначением иммуноинженерных биологиче-

ских препаратов также отмечается высокая частота положительных реакций – 8,89% (95% ДИ 8,33–9,49%), то же и у лиц, принимающих иммуносупрессивные препараты – 6,67% (95% ДИ 5,20–7,37), хотя в этой группе она меньше, чем в предыдущей, поскольку перед назначением иммуносупрессивной терапии пациенты проходят скрининг на туберкулезную инфекцию, а при наличии таковой должны получить превентивную противотуберкулезную химиотерапию. Достаточно высокая распространенность ЛТИ наблюдается у больных психиатрического и психоневрологического профиля – 8,32% (95% ДИ 7,83–8,84).

Графически распространенность положительных реакций на кожную пробу с АТР в разных группах риска у взрослых в 2019–2021 гг. представлена на рис. 1 (а, б, в).

Благополучные эпидемиологические показатели по туберкулезу в городе Москве у взрослых (рис. 2) свидетельствуют об эффективности мер по раннему выявлению и профилактике туберкулеза путем скрининга туберкулезной инфекции в группах риска, с дальнейшим проведением у лиц с положительными реакциями на кожную пробу с АТР превентивной химиотерапии, а у лиц с наличием активного туберкулеза – полноценной химиотерапии.

В 2019–2020 гг. в условиях пандемии COVID-19 было отмечено значительное снижение (на 21,4%) территориальной заболеваемости туберкулезом с 22,5 до 17,7 на 100 тыс. населения, но в 2021 г. произошел

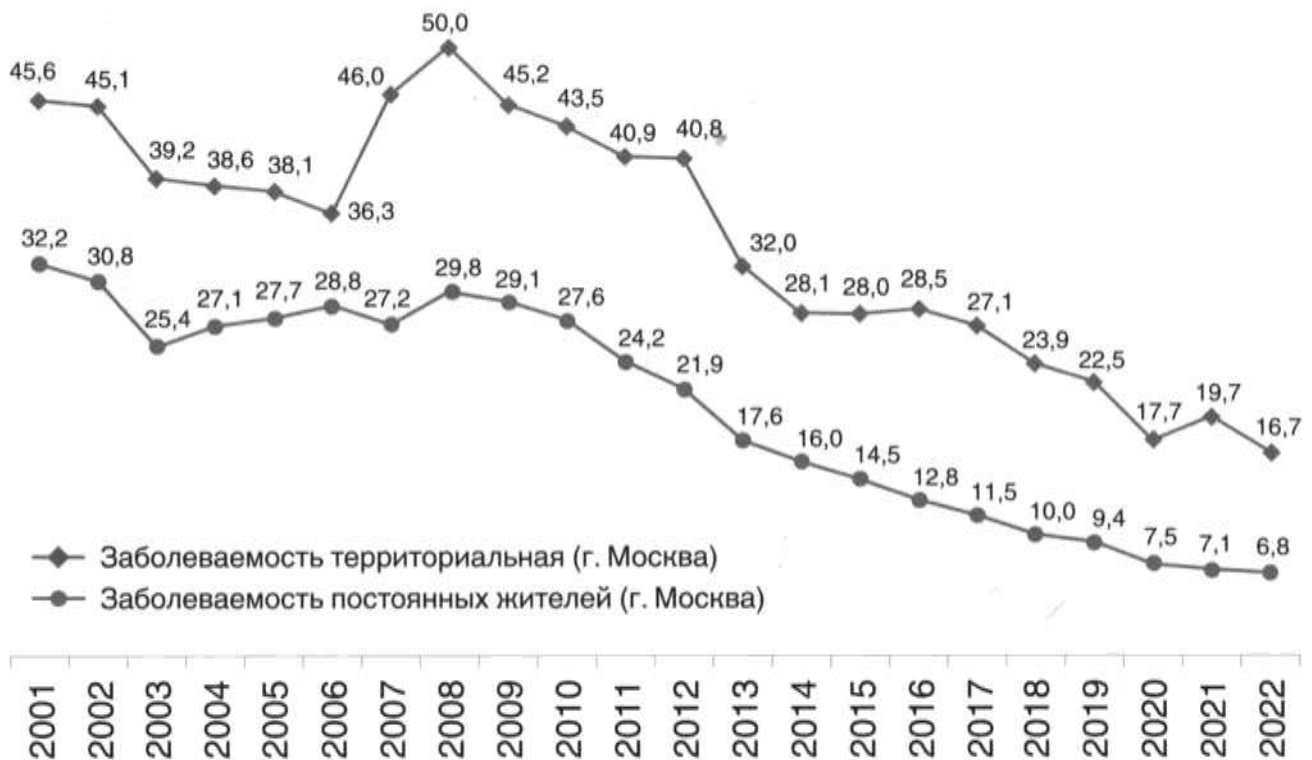


Рис. 2. Показатели заболеваемости туберкулезом в г. Москве: территориальные и постоянного населения
Fig. 2. Tuberculosis incidence in Moscow: territorial and permanent population

рост показателя на 12,9% до 19,7 на 100 тыс. населения. В результате, если рассмотреть суммарно три года (2019–2021 гг.), тренд изменения показателя практически соответствует прежней тенденции – уменьшение значения средним темпом, равным 5–6% в год. В 2019–2020 гг. основное влияние на снижение показателя заболеваемости оказали беспрецедентные меры инфекционного контроля, введенные в связи с пандемией COVID-19, приведшие к существенному снижению численности внешних мигрантов.

Напротив, в 2021 г. на рост территориальной заболеваемости туберкулезом в городе определяющее влияние оказало заметное увеличение числа выявленных больных из стран ближнего зарубежья, в то время как показатель заболеваемости постоянного населения продолжал снижаться. Последние шесть лет больше половины всех впервые выявленных больных туберкулезом составляют лица, не являющиеся постоянными жителями Москвы, что является следствием высокой миграционной нагрузки на столичный регион. Доля больных из иногородних, мигрантов и лиц БОМЖ в 2021 г. составила 62,2%. В 2022 году ситуация стабилизировалась и оба показателя снизились и достигли минимальных значений за последние 20 лет.

Заключение

В условиях относительно благоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу в г. Москве использование пробы с АТР обеспечивает скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослых и сужает показания к дополнительному обследованию лиц с наибольшим риском развития ТБ и ограничивает круг лиц, подлежащих превентивной химиотерапии. Показатели распространения положительных реакций пробы с АТР прямо коррелируют с риском развития ТБ в этих группах.

Иммунологический тест – кожная проба с АТР является надежным инструментом поиска групп риска развития туберкулеза для проведения у них профилактики заболевания.

Эпидемиологические показатели по туберкулезу в городе Москве у взрослых свидетельствуют об эффективности мер по выявлению и профилактике туберкулеза в группах повышенного риска заболевания. Тактика работы с наиболее угрожаемыми по развитию туберкулеза группами оправдала себя и еще раз подтвердила необходимость работы именно с этими группами как постоянного, так и мигрирующего населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнова В.А., Барышников Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Доктор.Ру. – 2012. – № 8 (76). – С. 27–29.
2. Аксенова В.А., Васильева И.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Докторова Н.П. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 4. – С. 43–49. <https://www.doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>
3. Аксенова В.А., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кудлай Д.А., Кучерявая Д.А., Докторова Н.П. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7–15 лет) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100. – № 1. – С. 26–32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>
4. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6/CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4–6.
5. Литвинов В.И., Слоготская Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 52–56.
6. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99. – № 11. – С. 47–54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>
7. Ситнищан М.В., Богородская Е.М., Аюшеева Л.Б., Белюловский Е.М. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в городе Москве // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 2. – С. 42–49.
8. Слоготская Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99. – № 1. – С. 15–25.

REFERENCES

1. Aksenova V. A., Baryshnikova L. A., Dolzhenko E. N., Kudlay D. A. Topical issues of mass screening in children for tuberculosis under current conditions. *Doktor.Ru*, 2012, no. 8 (76), pp. 27–29. (In Russ.)
2. Aksenova V. A., Vasilyeva I. A., Klevno N. I., Kazakov A. V., Doktorova N. P. Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children. *Pediatrya im. G. N. Speranskogo*, 2022, vol. 101, no. 4, pp. 43–49. (In Russ.) <https://www.doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>
3. Aksenova V. A., Gordina A. V., Sterlikov S. A., Kudlay D. A., Kucheryavaya D. A., Doktorova N. P. Impact of active case finding on clinical structure and severity of tuberculosis in school-aged children (7–15 years old). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 1, pp. 26–32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>
4. Kiselev V. I., Baranovskiy P. M., Pupyshov S. A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-6/CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4–6. (In Russ.)
5. Litvinov V. I., Slogotskaya L. V., Seltsovskiy P. P. et al. The new skin test for tuberculosis infection diagnostics. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 52–56. (In Russ.)
6. Poddubnaya L. V., Shilova E. P., Kudlay D. A., Doktorova N. P. Immunodiagnostic tests in the assessment of specific sensitization to *M. tuberculosis* in children under current epidemic situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 11, pp. 47–54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>
7. Sinityn M. V., Bogorodskaya E. M., Ayusheeva L. B., Belilovskiy E. M. Latent tuberculosis infection among HIV-infected people in Moscow. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2017, no. 2, pp. 42–49. (In Russ.)
8. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E. M., Shamuratova L. F., Sevostyanova T. A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 15–25. (In Russ.)

9. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses // *J. Biol.* – 1986. – Vol. 26. – P. 1–18.
10. Cole S., Brosch R., Parkhill J., et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 537–544.
11. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 3285–3290.
12. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R. K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C. M., Rangaka M. X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* – 2021. Published Online October 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9)
13. Mahairas G., Sabo P., Hickey M., et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 1274–1282.
14. Owusu-Edusei K., Winston C. A., Marks S. M., Langer A., Miramontes R., Tuberculosis Test Usage and Medical Expenditures from Outpatient Insurance Claims Data, 2013 // *Tuberc Res Treat.* – 2017. – 3816432. doi: 10.1155/2017/3816432
15. Pai M., Behr M. A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. Tuberculosis // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76
16. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect // *Arch Environ Health.* – 1967. – Vol. 15 (6). – P. 792–808.
17. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *Plos ONE.* – 2018. – Vol. 13 (12). – e0208705.
19. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2021. Geneva, Switzerland: WHO, 2021.
21. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
23. WHO. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31); http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2021)
24. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. – Geneva, 2018.
25. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.
9. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1–18.
10. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537–544.
11. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, vol. 38, pp. 3285–3290.
12. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C. M., Rangaka M. X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, 2021. Published Online October 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9)
13. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.*, 1996, vol. 178, pp. 1274–1282.
14. Owusu-Edusei K., Winston C. A., Marks S. M., Langer A., Miramontes R., Tuberculosis Test Usage and Medical Expenditures from Outpatient Insurance Claims Data, 2013. *Tuberc. Res. Treat.*, 2017, 3816432. doi: 10.1155/2017/3816432
15. Pai M., Behr M. A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, vol. 27, no. 2, pp. 16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76
16. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect. *Arch. Environ. Health*, 1967, vol. 15 (6), pp. 792–808.
17. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva, World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *Plos ONE*, 2018, vol. 13(12), e0208705.
19. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2021. Geneva, Switzerland, WHO, 2021.
21. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. WHO, Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. World Health Organization. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
23. WHO, Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31); http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2021)
24. WHO, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. – Geneva, 2018.
25. WHO, Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»
107014, Россия, Москва, ул. Стромьнка, д. 10
Тел.: +7 (499) 268-00-05

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department
10, Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: +7 (499) 268-00-05

Богородская Елена Михайловна

Д.м.н., профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Слогодская Людмила Владимировна

Д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Туктарова Людмила Михайловна

Главный врач
Тел.: +7 (916) 567-32-64
E-mail: tuktarovalm@zdrav.mos.ru

Оганезова Гульнара Саидовна

К.м.н., заведующая филиалом по ЮАО, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
Тел.: +7 (903) 545-73-92
E-mail: oganezovags@zdrav.mos.ru

Мусаткина Надежда Валерьевна

Заведующая филиалами по ЦАО и ЗАО
Тел.: +7 (499) 268-00-05
E-mail: musatkinanv@zdrav.mos.ru

Литвинова Наталья Витальевна

К.м.н., ведущий научный сотрудник
Тел.: +7 (916) 336-07-33
E-mail: Natali.litvinova2015@yandex.ru

Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Ludmila V. Slogotskaya

Doctor of Medical Sciences, Head of Research Clinical Department, Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Lyudmila M. Tuktarova

Head Physician
Phone: +7 (916) 567-32-64
Email: tuktarovalm@zdrav.mos.ru

Gulnara S. Oganezova

Candidate of Medical Sciences, Head of the Branch in the South Administrative District, Associate Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Phone: +7 (903) 545-73-92
Email: oganezovags@zdrav.mos.ru

Nadezhda V. Musatkina

Head of the Branches in the Central and Western Administrative Districts
Phone: +7 (499) 268-00-05
Email: musatkinanv@zdrav.mos.ru

Natalia V. Litvinova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
Phone: +7 (916) 336-07-33
Email: Natali.litvinova2015@yandex.ru

Поступила 21.07.2023

Submitted as of 21.07.2023



Показатели клинического и биохимического анализа крови при лечении больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких коротким режимом по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид»

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, А. М. ТИХОНОВ¹, В. А. ШОРОХОВА¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}

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

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка изменений показателей клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови в процессе химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ легких коротким режимом по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» (В-Ра-Л).

Материалы и методы. В исследование включено 18 больных МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2022 г.

Результаты. В процессе химиотерапии (ХТ) этих пациентов в разные сроки были отмечены изменения в лабораторных анализах. В клиническом анализе крови патологические изменения у 10/18 (55,6%) пациентов были впервые обнаружены в процессе ХТ. Наблюдалось снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов. В клиническом анализе мочи обнаруживалась гематурия, бактериурия. Протеинурия наблюдалась почти у половины пациентов. Также установлено частое повышение уровня калия в сыворотке крови. В биохимическом анализе крови фиксировалось повышение активности ферментов АЛТ и АСТ, что характерно для цитолитического эффекта на гепатоциты химиопрепаратов. Все вышеуказанные изменения в большинстве случаев были 1 степени токсичности и возвращались в пределы нормы в течение 2–4 недель после выявления. Изменения 2–3 степени токсичности в основном наблюдались у пациентов, получавших линезолид в дозе 1200 мг/сут. В большинстве случаев вышеуказанные изменения выявлялись в течение первых 4 недель ХТ.

Ключевые слова: режим В-Ра-Л, бедаквилин, претоманид, линезолид, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, безопасность.

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Тихонов А. М., Шорохова В. А., Комиссарова О. Г. Показатели клинического и биохимического анализа крови при лечении больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких коротким режимом по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 22–28. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-22-28>

Parameters of Complete Blood Count and Blood Chemistry during Treatment of Patients with MDR/XDR Pulmonary Tuberculosis with a Short-Course Regimen Containing Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid

R. YU. ABDULLAEV¹, A. M. TIKHONOV¹, V. A. SHOROKHOVA¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: assessment of changes in the parameters of complete blood count, clinical urine tests, and blood chemistry during chemotherapy of patients with MDR/XDR pulmonary tuberculosis receiving the short-course regimen containing bedaquiline, pretomanid, and linezolid (B-Pa-L).

Subjects and Methods. 18 patients with MDR/pre-XDR/XDR pulmonary tuberculosis were enrolled into the study. They all received treatment at Central Tuberculosis Research Institute from 2015 to 2022.

Results. In the course of chemotherapy of these patients, changes in laboratory test results were noted at different times. Abnormal changes in complete blood count were detected in 10/18 (55,6%) patients during chemotherapy for the 1st time. Hemoglobin levels, erythrocyte and leukocyte counts decreased. Hematuria and bacteriuria were detected by clinical urine test. Proteinuria was observed in almost in half of the patients. Elevated serum potassium level was frequently noted. Blood chemistry demonstrated elevated levels of ALT and AST, which is typical of cytolytic effect on hepatocytes of drugs within chemotherapy. In most cases, all above abnormalities were degree 1 of toxicity and resolved within 2–4 weeks after they were detected. Abnormalities in grade 2–3 of toxicity were mainly observed in patients receiving linezolid at the dose of 1200 mg/day. In most cases, the above abnormalities were detected during the first 4 weeks of chemotherapy.

Key words: B-Pa-L regimen, bedaquiline, pretomanid, linezolid, complete blood count and urinalysis, blood chemistry, safety.

For citations: Abdullaev R. Yu., Tikhonov A. M., Shorokhova V. A., Komissarova O. G. Parameters of complete blood count and blood chemistry during treatment of patients with MDR/XDR pulmonary tuberculosis with a short-course regimen containing bedaquiline, pretomanid, and linezolid. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 22–28 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-22-28>

Для корреспонденции:
Абдуллаев Ризван Юсифович
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Correspondence:
Rizvan Yu. Abdullaev
Email: rizvan0403@yandex.ru

Введение

РФ остается в списке ВОЗ стран с высокой долей туберкулеза (ТБ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) [2]. Одной из причин такой ситуации является низкая эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ ТБ: 60% в мире, а в РФ – 59,0% [2]. Известно несколько причин низкой эффективности лечения, среди них: длительность режимов химиотерапии (ХТ), схемы, включающие не менее 5–6 препаратов и нежелательные реакции на препараты [1].

В настоящее время ВОЗ при лечении больных с МЛУ/ШЛУ ТБ предусматривает назначение режима химиотерапии с обязательным включением новых химиопрепаратов с противотуберкулезным действием при укороченных сроках лечения [4, 5]. В литературе имеется информация о применении короткого режима, состоящего из бедаквилина, претоманида и линезолида (В-Ра-Л), который не уступает длительному по эффективности и безопасности [3, 6]. Вместе с тем детальный анализ изменений показателей клинических анализов крови, мочи, а также биохимического анализа крови при назначении короткого режима В-Ра-Л не проводился.

Цель исследования: оценка изменений показателей клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови в процессе лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ легких коротким режимом химиотерапии по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» (В-Ра-Л).

Материалы и методы

В исследование включено 18 больных с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ (дефиниция до 2022 года) ТБ легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- лица мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше;
- положительный результат культурального или молекулярно-генетического исследования на МБТ образца мокроты;
- наличие лекарственной устойчивости МБТ типа МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- эффективная контрацепция.

Критерии невключения в исследование:

- сахарный диабет;
- кардиомиопатия;
- внелегочный туберкулез;
- наличие аллергии в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем или запрещенными препаратами;

- лекарственная устойчивость МБТ к претоманиду, деламаниду, линезолиду и бедаквилину;
- индекс массы тела (ИМТ) $< 17 \text{ кг/м}^2$;
- интервал QTcF на ЭКГ $> 500 \text{ мсек}$;
- сердечная недостаточность;
- нелеченный гипотиреоз;
- брадиаритмия;
- беременность;
- периферическая нейропатия 3 или 4 степени;
- необходимость хирургического лечения;
- применение любых лекарственных препаратов или веществ, которые являются активными ингибиторами или индукторами ферментов системы цитохрома P450;
- пациенты, которые дольше 2 недель получали бедаквилин, линезолид или деламанид перед началом участия в данном исследовании.

Лабораторные критерии невключения пациентов в исследование:

- Гемоглобин $< 9,0 \text{ г/л}$;
- Тромбоциты $< 100\,000/\text{мм}^3$;
- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $< 1500/\text{мм}^3$;
- Аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 3 степень или выше в 3 раза верхней границы нормы ($>3 \text{ ВГН}$);
- Аланинаминотрансфераза – 3 степень ($>3 \text{ ВГН}$);
- Общий билирубин $= > 1,5 \text{ ВГН}$;
- Прямой билирубин $= > 1 \text{ ВГН}$;
- Уровень креатинина в сыворотке крови $> 1,5 \text{ ВГН}$;
- Альбумин $< 3,0 \text{ мг/дл}$;
- Уровень калия в сыворотке крови ниже нижней границы нормы.

Все 18 пациенты завершили полный курс ХТ по схеме В-Ра-Л, длившийся 26 недель.

Пациенты принимали бедаквилин 200 мг один раз в сутки в течение 8 недель, затем 100 мг один раз в сутки в течение 18 недель. Претоманид назначали по 200 мг один раз в сутки в течение 26 недель. Линезолид в течение 26 недель в дозе 600 мг в сутки получали 16 пациентов, в дозе 1200 мг в сутки получали 2 пациента.

Возраст пациентов колебался в пределах от 18 до 50 лет. В группе больных преобладали женщины (55,6%). Впервые выявленный туберкулез был у 33,3%, ранее леченный – в 66,7% случаев. Больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких составляли 33,3%, инфильтративным туберкулезом – 27,8%, кавернозным туберкулезом – у 22,2% и цирротическим туберкулезом – у 16,7%. Распространенность процесса в легких более двух долей наблюдалась у 50,0% пациентов. Полости распада в легочной ткани выявлены у 83,3% больных. Бактериовыделение установлено у всех 18 пациентов.

При этом ШЛУ ТБ был у 44,4%, пре-ШЛУ ТБ – у 38,9% и МЛУ ТБ – у 16,7% пациентов. Симптомы туберкулезной интоксикации наблюдались у всех пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов встречались такие нозологии, как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический вирусный гепатит С, хроническая нейросенсорная тугоухость, хронический гастрит, которые на момент данного исследования были в стадии ремиссии.

Изучалось изменение показателей клинического анализа крови, мочи, биохимического анализа крови в процессе лечения. По клиническому анализу крови оценивали: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. В клиническом анализе мочи оценивали уровень белка, альбумина, эритроцитов, билирубина, уробилиногена, нитратов, наличие бактерий, лейкоцитов и солей. При биохимическом анализе крови фиксировали: изменения маркеров морфофункционального состояния печени (уровень общего и прямого билирубина, активность АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (ЩФ)), поджелудочной железы (активность липазы), почек (уровень креатинина и мочевины), гиперурикемии (уровень мочевой кислоты), нарушение водно-электролитного обмена (уровень калия, натрия, магния, кальция, хлора и бикарбонатов), а также маркеры нарушения углеводного обмена (уровень глюкозы).

Степень токсичности выявленных изменений определяли по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017.Version 5.0.

Количество выполненных анализов у пациентов было разным, для анализа периода возникновения изменений были выбраны следующие сроки: до начала ХТ, в течение первых 4 недель ХТ, 4 – менее 8 недель ХТ, 8 – менее 12, 12 – менее 16, 16 – менее 20 и 20 – менее 24 недель ХТ.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования

Патологические изменения в показателях клинического анализа крови до начала лечения укороченным режимом по схеме В-Ра-Л отмечались у 6/18 (33,3%) пациентов: снижение уровня гемоглобина наблюдалось у 1, количество эритроцитов – у 1, тромбоцитов – у 1, лейкоцитоз – у 1, моноцитоз – у 2 пациентов. У 5 больных указанные изменения сохранялись в процессе лечения, без значимого ухудшения. У 1 пациента снижение уровня гемогло-

бина стало более выраженным (2 степень токсичности) в период 4–8 недель ХТ.

Патологические изменения в показателях клинического анализа крови у 10/18 (55,6%) пациентов были впервые обнаружены в процессе лечения, а у 2/18 (11,1%) таковые отсутствовали.

Был проведен детальный анализ патологических изменений показателей клинического анализа крови, возникших в процессе лечения у пациентов, не имеющих исходных изменений. Снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина наблюдали у 6/10 (60,0%). У 5/6 (83,3%) эти изменения (у всех 1 степень токсичности) возникли в течение первых 4 недель лечения, у 1/6 (16,7%) (2 степень токсичности) – в период 12–16 недель. Индивидуальные значения сниженного количества эритроцитов для мужчин составили $4,2\text{--}4,3 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $4,4\text{--}5,6 \times 10^{12}/\text{л}$), для женщин – $3,0\text{--}3,8 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $3,9\text{--}5,1 \times 10^{12}/\text{л}$). Индивидуальные значения сниженного гемоглобина у мужчин колебались от 111 до 134 г/л (норма 135–169 г/л), у женщин – от 92 до 118 г/л (норма 119–146 г/л).

Патологические изменения количества тромбоцитов в процессе лечения наблюдали у 5/10 (50,0%) пациентов: у 2/5 (40%) – тромбоцитопения, у 3/5 (60,0%) – тромбоцитоз. У 4/5 (80,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель лечения, у 1 (20,0%) – в период 20–24 недель. Минимальное значение количества тромбоцитов составило $116 \times 10^9/\text{л}$, а максимальное – $411 \times 10^9/\text{л}$ (норма $165\text{--}390 \times 10^9/\text{л}$). Все эти изменения относились к 1 степени токсичности.

Патологические изменения количества лейкоцитов наблюдали у 9/10 (90,0%) пациентов. Из них у 3/9 (33,3%) выявлялся лейкоцитоз, а у 6/9 (66,7%) – лейкопения. У 5/9 (55,6%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у остальных 4/9 – по 1 (11,1%) случаю в периоды 4–8; 8–12; 16–18 и 20–24 недель. Минимальное количество лейкоцитов составило $3,0 \times 10^9/\text{л}$, а максимальное – $16,0 \times 10^9/\text{л}$ (норма $3,9\text{--}10,9 \times 10^9/\text{л}$). У 11,1% пациентов изменения были 3 степени, у 11,1% – 2 степени, а у остальных (77,8%) – 1 степени токсичности.

Разнонаправленные патологические изменения количества нейтрофилов наблюдали у всех 10 (100,0%) пациентов. При этом у 50,0% отмечался нейтрофилез и у 50,0% – нейтропения. У 6/10 (60,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (20,0%) – в период 4–8 недель, у 1 – в период 8–12 недель и еще у 1 в 16–20 недель лечения. Индивидуальные значения при нейтрофилезе колебались от 7,19 до $11,53 \times 10^9/\text{л}$, а при нейтропении от 0,88 до $1,79 \times 10^9/\text{л}$ (норма $1,8\text{--}8,9 \times 10^9/\text{л}$). У 20,0% пациентов изменения были 3 степени, у 10,0% – 2 степени, а у 70,0% – 1 степени токсичности.

В процессе лечения эозинофилия наблюдалась лишь у 2/10 (20,0%) из пациентов, у 1 (50,0%) они

возникли в течение первых 4 недель, у другого – в период 20–24 недель лечения.

Разнонаправленные патологические изменения количества лимфоцитов наблюдали у всех 10 (100,0%) пациентов. При этом у 50,0% был лимфоцитоз и у 50,0% – лимфопения. У 5 (50,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у остальных 5 (50%) – по 1 (10,0%) случаю в периоды: 4–8, 8–12, 12–16, 16–20, 20–24 недель лечения. Индивидуальные значения количества лимфоцитов при лимфоцитозе колебались от 3,44 до $4,21 \times 10^9/\text{л}$, а при лимфопении – от 0,87 до $1,23$ (норма $1,25\text{--}3,35 \times 10^9/\text{л}$). Все эти изменения относились к 1 степени токсичности.

Моноцитоз в процессе лечения наблюдался у 7/10 (70,0%) пациентов. У 5/7 (71,4%) из них эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (28,6%) – в периоды 4–8 и 8–12 недель. Индивидуальные значения повышенного количества моноцитов колебались от 0,86 до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,25\text{--}0,84 \times 10^9/\text{л}$). Все эти изменения соответствовали 1 степени токсичности.

В целом выявленные изменения в общем анализе крови нормализовались в течение двух-четырех недель после выявления. Вместе с тем необходимо отметить, что у больных, которые получали в составе режима В-Ра-Л линезолид в дозе 1200 мг/сутки изменения клинического анализа крови (снижение уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и повышение уровня моноцитов) были более высокой степени токсичности и сохранялись до конца наблюдения.

Патологические изменения в показателях клинического анализа мочи до начала лечения режимом В-Ра-Л отмечены у 2/18 (11,1%) пациентов. У 1 из них наблюдали гематурию и у 1 – бактериурию. Эти изменения соответствовали 1 степени токсичности. Гематурия сохранялась до конца наблюдения, но не усугублялась. Бактериурия через 1 неделю после выявления исчезла и до конца наблюдения не возобновлялась.

Патологические изменения в клиническом анализе мочи были обнаружены впервые в процессе лечения у 14/18 (77,8%) больных, у 2/18 (11,1%) таковые отсутствовали. Протеинурия наблюдалась у 6/14 (42,8%), у 3 (50,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 3 (50,0%) – в период 4–8; 8–12; 12–16 недель. Гематурия наблюдалась у 10/14 (71,4%) пациентов. Из них у 5 (50,0%) эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (20,0%) – в период 4–8 недель, у 1 (10,0%) – в 12–16, и у 2 (20,0%) – в 16–20 недель. Билирубиурия выявлялась у 5/14 (35,7%) пациентов, у 3/5 (60,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (20,0%) – в период 4–8 недель, у 1 (10,0%) – в 8–12 недель. Бактериурия отмечалась у 6/14 (42,8%) больных, у 4/6 (66,6%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 4–8 недель и у 1 (16,7%) –

в 12–16 недель. Лейкоцитурия наблюдалась у 6/14 (42,8%) пациентов, у 2/6 (33,3%) пациентов она возникла в течение первых 4 недель, у 2 (33,3%) – в течение 4–8 недель, у 1 (16,7%) – в 16–20 недель, у 1 (16,7%) – в 20–24 недель. Альбуминурия выявлялась у 2/14 (14,3%) больных. У 1 пациента она возникла в течение первых 4 недель и у 1 – в период 12–16 недель. Нитраты в моче в процессе лечения определялись у 6/14 (42,8%) пациентов, у 3 (50,0%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 8–12 недель, и у 2 (33,3%) – в 12–16 недель. Соли в моче определялись у 4/14 (28,6%) больных, у 2 (50,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (50,0%) – в 8–12 недель. Уробилиноген определялся у 1/14 (7,1%) больного, эпителиальные клетки – у 1/14 (7,1%), изменения в обоих случаях возникли в течение первых 4 недель. Кетоны выявлены у 1 (7,1%) пациента в период 20–24 недель.

Большинство выявленных в процессе лечения изменений в клиническом анализе мочи нормализовались в течение двух-четырех недель после выявления. Вместе с тем у 5/14 (35,7%) больных, в их числе 3 принимавших линезолид в дозе 1200 мг/сутки, различные изменения в клиническом анализе крови (гематурия, протеинурия, бактериурия и лейкоцитурия) сохранялись до конца наблюдения (заключительный анализ на 24 неделе).

Патологические изменения в показателях биохимического анализа крови до начала лечения режимом В-Ра-Л отмечались у 3 (16,7%) из 18 пациентов. У 1 больного наблюдали снижение уровня общего белка, у 1 пациента – снижение уровня хлора и повышение уровня прямого билирубина, у 1 – повышение уровня мочевой кислоты. Все эти изменения соответствовали 1 степени токсичности и сохранялись до конца наблюдения без усиления степени токсичности. Патологические изменения в биохимическом анализе крови у 13/18 (72,2%) больных были обнаружены впервые в процессе лечения, у 2/18 (11,1%) таковых не наблюдалось.

Повышение активности АЛТ наблюдалось у 7/13 (53,8%) пациентов, у 5/7 (71,4%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (28,6%) – в период 12–16 недель. У 2/7 (28,5%) больных изменения были 3 степени токсичности, у 1 (14,3%) – 2 степени, у 4 (57,1%) – 1 степени. Индивидуальные колебания повышенной активности АЛТ составили 42–139 Е/л (норма ≤ 41 Е/л). Повышение активности АСТ отмечалось также у 7/13 (53,8%) больных. У 3 (42,8%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (28,6%) – в период 4–8 недель, у 2 (28,6%) – в 12–16 недель. У 2 (28,6%) больных изменения были 2 степени, у 5 (71,4%) – 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенной активности АСТ колебались от 42 до 89 Е/л (норма ≤ 40 Е/л).

Повышение активности ЩФ выявлялось у 5 из 13 (38,4%) пациентов. У 2 (40,0%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (20,0%) –

в период 4–8 недель, у 1 (20,0%) – в 8–12 недель, у 1 (20,0%) – в 12–16 недель. При этом у всех 5 (100,0%) пациентов эти изменения были 1 степени токсичности. Повышения активности ЩФ колебались от 107 до 132 Е/л (норма 35–104 Е/л). Повышение уровня прямого билирубина наблюдали у 6/13 (46,1%) больных. У 2 (33,3%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (33,3%) – в период 4–8 недель, у 1 (16,7%) – в 16–20 недель и еще у 1 (16,7%) – в 20–24 недель. У всех 6 (100,0%) пациентов эти изменения были 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня прямого билирубина колебались от 5,2 до 8,6 мкмоль/л (норма <5,1 мкмоль/л).

Анализ изменений маркеров повреждения поджелудочной железы показал, что повышение активности липазы наблюдали у 3/18 (23,0%) пациентов. У 2 (66,7%) пациентов эти изменения возникли в период 16–20 недель и еще у 1 (33,3%) – в 20–24 недель. У 1 (33,3%) пациента значение активности липазы составило 67 Е/л (1 степень токсичности), у 1 (33,3%) – 88 Е/л (1 степень токсичности) и у еще у 1 (33,3%) – 386 Е/л (4 степень токсичности). Данный пациент получал линезолид в дозе 1200 мг.

Анализ изменений маркеров функции почек показал, что повышение уровня креатинина отмечали у 6/18 (46,1%) пациентов. У 5 (83,3%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 8–12 недель. У всех 6 (100,0%) пациентов изменения были 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня креатинина колебались от 79,8 до 95,81 мкмоль/л (норма 44,2–79,6 мкмоль/л). Гиперурикемия наблюдалась у 3/18 (23,0%) больных. У 1 (33,3%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (33,3%) – в период 4–8 недель, у 1 (33,3%) – в 8–12 недель. Эти изменения у 2 (66,7%) пациентов были 1 степени и у 1 (33,3%) – 2 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня мочевой кислоты составили соответственно 350, 404 и 563 мкмоль/л.

Гипергликемия выявлялась у 6/13 (46,1%) пациентов. У 2 (33,3%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 4–8 недель, у 1 (16,7%) – в 8–12 недель и у 2 (33,3%) – в 20–24 недель. У 1 (16,7%) пациента это была 2 степень, у остальных 5 (83,3%) – 1 степень токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня глюкозы колебались от 6,21 до 7,78 ммоль/л (норма 4,11–5,88 ммоль/л).

Анализ изменения показателей электролитов показал, что повышение уровня калия отмечалось у 8/13 (61,5%) больных. У 7 (87,5%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (12,5%) – в период 4–8 недель. По токсичности эти изменения у 1 (12,5%) пациента были 2 степени, у 7 (87,5%) – 1 степени. Индивидуальные значения повышенного уровня калия колебались от 5,2 до 5,9 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л).

Разнонаправленные изменения уровня кальция в процессе лечения наблюдались у всех 13 (100,0%) пациентов. Повышение содержания кальция было у 5 (38,5%) больных, у 3 (60,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (20,0%) – в период 12–16 недель, у 1 (20,0%) – в 20–24 недели. У всех 5 (100,0%) пациентов эти изменения были 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня кальция колебались от 2,51 до 2,62 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л). Снижение уровня кальция наблюдали у 8 пациентов, у 5 (62,5%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (25,0%) – в период 4–8 недель, у 1 (12,5%) – в 12–16 недель. По токсичности эти изменения у 1 (12,5%) пациента были 2 степени, у остальных 7 (87,5%) – 1 степени. Амплитуда индивидуальных значений сниженного уровня кальция колебалась от 1,86 до 2,1 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л).

Снижение уровня магния в процессе лечения наблюдали у 6/13 (46,1%) больных. У 3 (50,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (33,3%) – в период 4–8 недель и у 1 (16,7%) – в 8–12 недель. По токсичности эти изменения у 1 (16,7%) пациента были 2 степени, а у остальных 7 (83,3%) – 1 степени. Индивидуальные значения сниженного уровня магния колебались от 0,53 до 0,68 ммоль/л (норма 0,66–1,07 ммоль/л).

Повышение уровня хлора в процессе лечения наблюдалось у 1/13 (7,7%) больного, составило 112 ммоль/л (1 степень токсичности) (норма 98–111 ммоль/л) зафиксировано в течение первых 4 недель.

В целом выявленные в процессе лечения изменения в биохимическом анализе крови в большинстве случаев нормализовались в течение двух-четырёх недель после выявления. У 5 (38,5%) больных, из них 2 получали линезолид в дозе 1200 мг/сутки, изменения различных показателей биохимического анализа крови, все 1 степени токсичности, сохранялись до конца наблюдения.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в процессе лечения больных МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом легких с применением короткого режима химиотерапии по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» (В-Ра-Л) наблюдались различные изменения в показателях клинического анализа крови и мочи, показателях биохимического анализа крови. В клиническом анализе крови наблюдались изменения в виде снижения уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, а также появления моноцитоза, что, вероятно, было связано с влиянием препаратов, входящих в режим В-Ра-Л, на костный мозг. В клиническом анализе мочи чаще выявлялись изменения в виде гематурии и бактериурии. Протеинурия была почти у половины пациентов,

что может быть связано с воздействием линезолида на функцию почек и мочевыводящих путей. О влиянии химиопрепаратов на функцию почек также свидетельствовало частое повышение уровня калия в сыворотке крови. В биохимическом анализе крови выявлялись изменения в виде повышения активности АЛТ и АСТ, что свидетельствовало о цитолитическом эффекте препаратов на гепатоциты. Вместе с тем все вышеуказанные изменения в большинстве

случаев были 1 степени токсичности и возвращались к норме в течение 2–4 недель после выявления. Изменения 2–3 степени токсичности были в течение первых 4 недель ХТ в основном у пациентов, получавших линезолид в дозе 1200 мг.

В целом следует отметить, что режим В-Ра-Л является достаточно безопасным и обладает незначительным токсическим воздействием на функции печени, почек и кроветворения.

Финансирование. Исследование проводилось при финансовой поддержке TB Alliance, который с 2015 по 2022 год финансировал проведение исследования продолжительностью 26 недель по лечению пациентов по схеме В-Ра-Л с ШЛУ ТБ или МЛУ ТБ при непереносимости либо неэффективности лечения (исследование Nix-TB). Также в ходе исследования выполнены работы по теме НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

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

Funding. The study was supported by TB Alliance which funded a 26-week study between 2015 and 2022 aimed to treat XDR-TB or MDR-TB patients with B-Pa-L who poorly tolerated treatment or had treatment failure. Also, in the course of the study, the research was carried out on CTRI Topic No. 122041100206-7 on Innovative Approaches to Diagnosis and Treatment of Patients with Drug Resistant Respiratory Tuberculosis Including Those with Comorbidities.

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2022; 151. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (Дата обращения: 13.02.2023).
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IO.
3. Nunn A. J., Phillips P. P. J., Meredith S. K., Chiang C. Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Dat P. T., Lan N., Master I., Mebrahtu T., Meressa D., Moodliar R., Ngubane N., Sanders K., Squire S. B., Torrea G., Tsogt B., Rusen I. D. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, № 13. – P. 1201–1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>
4. Sotgiu G., Tiberic S., Centis R., D'Ambrosio L., Fuentes Z., Zumla A., Migliori G. B. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 56. – P. 190–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.021>
5. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Zumla A., Migliori G. B. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 2486–2487.
6. Pontali E., Visca D., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori G. B. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 244–252. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000477>

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2022, 151 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (Accessed: February 13, 2023).
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IO.
3. Nunn A. J., Phillips P. P. J., Meredith S. K., Chiang C. Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Dat P. T., Lan N., Master I., Mebrahtu T., Meressa D., Moodliar R., Ngubane N., Sanders K., Squire S. B., Torrea G., Tsogt B., Rusen I. D. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 2019, vol. 380, no. 13, pp. 1201–1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>
4. Sotgiu G., Tiberic S., Centis R., D'Ambrosio L., Fuentes Z., Zumla A., Migliori G. B. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, vol. 56, pp. 190–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.021>
5. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Zumla A., Migliori G. B. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 2486–2487.
6. Pontali E., Visca D., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori G. B. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 244–252. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000477>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел.: +7 (499) 785-30-23

Абдуллаев Ризван Юсуфович

Д.м.н., профессор, заведующий отделом патоморфологии,
клеточной биологии и биохимии
E-mail: rizvan0403@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis
Research Institute
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-30-23

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
of Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry
Email: rizvan0403@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Тихонов Алексей Михайлович

К.м.н., заместитель главного врача
E-mail: alexft@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Шорохова Виолетта Андреевна

К.м.н., младший научный сотрудник отдела
патоморфологии, клеточной биологии
и биохимии
E-mail: shelakova.07@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Д.м.н., заместитель директора по научной
и лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии
лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Aleksey M. Tikhonov

Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician
Email: alexft@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Violetta A. Shorokhova

Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher
of Department of Pathomorphology, Cellular Biology
and Biochemistry
Email: shelakova.07@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific
and Medical Work, Professor of Phthisiology Department,
Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National
Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Поступила 14.02.2023

Submitted as of 14.02.2023



Оптимизация выявления и профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

О. П. ФРОЛОВА^{1,2}, Т. И. ШАРКОВА², О. В. БУТЫЛЬЧЕНКО¹, Л. П. СЕВЕРОВА¹, Н. Г. ЕРШОВА²

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. Н. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

Показатели территориальной заболеваемости туберкулезом и заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации снижаются, но доля лиц с ВИЧ-инфекцией среди всего контингента больных туберкулезом отчетливо растет.

Цель исследования: определить причины увеличения доли лиц с ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом и дать дополнительные рекомендации по оптимизации выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, а также по профилактике ограничения его распространения.

Материалы и методы. Изучен контингент впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ-ВИЧ-и), в субъекте РФ с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции по картам персонального учета больных за первые 6 месяцев 2022 года (всего 682 наблюдения).

Результаты. Контингент больных ТБ-ВИЧ-и остается социально неблагополучным. Так, среди них все еще преобладает парентеральный путь заражения ВИЧ, при этом в стране среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией преобладает уже половой (гетеросексуальный) путь. Большинство пациентов ТБ-ВИЧ-и с давностью ВИЧ-инфекции более 5 лет к моменту выявления ТБ не состояли на диспансерном учете в «Центре по профилактике и борьбе со СПИД» и, соответственно, не получали антиретровирусную терапию. При симптомах заболевания туберкулезом за медицинской помощью в большинстве случаев больные ВИЧ-инфекцией обращались в учреждения общей лечебной сети несвоевременно. При оценке эффективности противотуберкулезной помощи не учитываются особенности течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в условиях иммунодефицита.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, сочетанная инфекция, социальная неадаптированность, критерии оценки противотуберкулезной помощи.

Для цитирования: Фролова О. П., Шаркова Т. И., Бутыльченко О. В., Северова Л. П., Ершова Н. Г. Оптимизация выявления и профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 29–33. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-29-33>

Enhancement of Tuberculosis Detection and Prevention in HIV-Infected Patients

O. P. FROLOVA^{1,2}, T. I. SHARKOVA², O. V. BUTYLCHENKO¹, L. P. SEVEROVA¹, N. G. ERSHOVA²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Tuberculosis incidence and HIV infection incidence in the regions of the Russian Federation are declining, but the proportion of HIV positive people among the entire cohort of tuberculosis patients is clearly growing.

The objective: to determine causes for increasing proportion of HIV infected people among tuberculosis patients and to provide additional recommendations for enhancement of tuberculosis detection in HIV infected patients, as well as prevention of its transmission.

Subjects and Methods. The cohort of new tuberculosis patients with concurrent HIV infection (TB/HIV coinfection) in the Russian Federation region with a high prevalence of HIV infection was studied based personal medical records of patients for the first 6 months of 2022 (682 cases totally).

Results. The cohort of patients with TB/HIV co-infection belonged to socially vulnerable population. Among them, the parenteral route of HIV infection transmission still prevails, while in the whole country, among new HIV patients, the sexual (heterosexual) route of transmission already prevails. The majority of patients with TB/HIV co-infection, who had been infected with HIV for more than 5 years by the time tuberculosis was detected, were not registered with the Center for AIDS Prevention and Control and accordingly received no antiretroviral therapy. In most cases, HIV-infected patients sought medical care in general medical services when they developed symptoms of tuberculosis, however they referred for help when the disease was advanced. When assessing effectiveness of tuberculosis treatment, the specific parameters of tuberculosis course in HIV-infected patients with compromised immunity have not been taken into account.

Key words: tuberculosis, HIV infection, co-infection, social deprivation, criteria for tuberculosis treatment assessment.

For citations: Frolova O. P., Sharkova T. I., Butylchenko O. V., Severova L. P., Ershova N. G. Enhancement of tuberculosis detection and prevention in HIV-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 29–33 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-29-33>

Для корреспонденции:
Фролова Ольга Петровна
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Correspondence:
Olga P. Frolova
Email: opfrolova@yandex.ru

Введение

Показатель территориальной заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации в последние годы снижается. В 2021 году он составил 31,1 на 100 тысяч населения, а в 2015 году – 57,7 [2]. Снижается в стране и заболеваемость ВИЧ-инфекцией, показатель в 2021 году составил 48,7 на 100 тыс. населения, а в 2019 г. – 55,7. При этом уменьшилась доля пациентов, заразившихся ВИЧ парентеральным путем при введении наркотиков [4]. При этом отмечается рост доли пациентов с ВИЧ-инфекцией среди контингента больных туберкулезом. В 2021 году среди всех впервые выявленных больных туберкулезом, 25,6% имели ВИЧ-инфекцию [1], а в 2009 году – только 6,5% [5]. Основной причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией остается туберкулез [3], что согласуется с данными ВОЗ: около трети смертей больных ВИЧ-инфекцией в мире связаны с туберкулезом [8].

Цель исследования

Определить причины увеличения доли лиц с ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом, предложить дополнительные рекомендации по оптимизации выявления туберкулеза, а также по профилактике ограничения его распространения.

Материалы и методы

Изучен контингент впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в субъекте РФ с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции по картам персонального учета больных за первые 6 месяцев 2022 года (всего 682 пациента).

У 682 пациентов были проанализированы: пути заражения ВИЧ, социально-демографические характеристики, период времени от выявления ВИЧ-инфекции до заболевания туберкулезом, диспансерное наблюдение по поводу ВИЧ-инфекции до заболевания туберкулезом, наличие антиретровирусной терапии (АРТ), место и метод выявления туберкулеза, наличие контакта по туберкулезу, формы туберкулеза при выявлении, уровень иммунодефицита при выявлении туберкулеза.

Результаты

Среди 682 пациентов заразились ВИЧ при введении наркотиков 59,2% (404 чел.). Следует отметить, что это только те случаи, о которых сообщил сам пациент или стало известно из эпидемиологического расследования. Таким образом среди больных ТБ-ВИЧ-и преобладает парентеральный путь зара-

жения ВИЧ, хотя среди всего контингента больных ВИЧ-инфекцией в стране основным путем передачи ВИЧ в последние годы стал половой (гетеросексуальный), а парентеральный составил только 27,8% [4].

Очевидно, что высокая распространенность наркозависимости среди контингента больных ТБ-ВИЧ-и является основной причиной социального неблагополучия большинства пациентов. Так, не работающие пациенты трудоспособного возраста (без инвалидности) составляли в нашем исследовании 71,1% (485 чел.), пребывавшие ранее в пенитенциарных учреждениях – 28,5% (194 чел.). Кроме того, в связи с тем, что вирус гепатита С также преимущественно передается парентерально, среди включенных в наше исследование пациентов гепатит С составил 59,6% (406 чел.) случаев. Среди 682 пациентов у 375 (54,9%) период времени от выявления ВИЧ-инфекции до развития туберкулеза составлял 5 и более лет. У 67 (9,8%) пациентов ВИЧ-инфекция впервые была выявлена при обращении в медицинские учреждения с жалобами, связанными с туберкулезом.

Изучение анамнеза показало, что среди 682 пациентов до выявления туберкулеза систематически проходили диспансеризацию в Центре профилактики и борьбы со СПИД (ЦСПИД) и получали антиретровирусную терапию (АРТ) только 230 (33,7%) пациентов. 63 пациента (9,2%) встали на диспансерный учет в ЦСПИД, но диспансеризацию проходили нерегулярно и прервали АРТ. Отказ от диспансеризации у некоторых пациентов был связан со страхом посещения ЦСПИД и информацией о вреде АРТ для организма.

У 439 (64,4%) пациентов туберкулез выявлен в условиях поликлиники по месту жительства или в общесоматическом стационаре.

Данные факты свидетельствуют, что именно лица социально неблагополучные, относящиеся к группе высокого риска заболевания туберкулезом, не состоят на учете в ЦСПИД или не проходят профилактические осмотры. Считаем, что для мотивации пациентов на диспансеризацию и незамедлительное обращение при появлении жалоб в ЦСПИД, учреждение, сообщающее пациенту о выявлении у него ВИЧ-инфекции методом иммунного блоттинга, должно предоставлять ему устную и печатную информацию о высокой опасности развития туберкулеза, о мерах профилактики туберкулеза, проявлениях туберкулеза и, при их появлении, о немедленном обращении в ЦСПИД.

У 458 (67,2%) пациентов туберкулез был выявлен при обращении с жалобами. Как известно, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции клинические проявления туберкулеза нередко появляются раньше, чем изменения на рентгенограмме. Поэтому, очевидно, что даже регулярно проводимые профилактические

осмотры на туберкулез в условиях глубокого иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией значительно не изменяют ситуацию. Этот факт также свидетельствует о важности мотивации пациентов на незамедлительное обращение за медицинской помощью в ЦСПИД.

Поскольку в 2021 году четверть контингента больных туберкулезом имела ВИЧ-инфекцию [1], выявление у большинства из них туберкулеза при обращении с жалобами может дать ложное представление об ухудшении качества работы по выявлению туберкулеза в целом по стране, если не учитывать особенности развития туберкулеза при выраженном иммунодефиците. В нашем исследовании у 391 (57,4%) пациента имел место выраженный иммунодефицит (уровень CD4 лимфоцитов менее 200 кл/мкл), что отразилось на существующих показателях оценки работы фтизиатрической службы. Вероятно, надо разрабатывать и вводить дополнительные критерии, учитывающие этот факт.

У 354 (51,9%) пациентов ВИЧ-инфекция впервые была выявлена при обследовании по поводу туберкулеза. При изучении фтизиатрического анамнеза установлено, что рецидивы туберкулеза имели место у 110 (16,1%) больных. О контакте с больным туберкулезом сообщили 67 (9,8%) пациентов. Местом контакта были указаны: семья, друзья, но в большинстве случаев – пенитенциарные учреждения. Таким образом, своевременное выявление туберкулеза у пациентов с иммунодефицитом и работа в очагах приобретают особую актуальность при организации противотуберкулезной помощи данному контингенту больных.

Прижизненным методом выявления туберкулеза являлась лучевая диагностика – 92,6% (632 чел.).

Среди всех больных сочетанной инфекцией доля лиц, имеющих деструкцию или диссеминированный процесс в легких, составила 68,9% (470 чел.). Если не учитывать то, что туберкулез очень быстро прогрессирует в условиях глубокого иммунодефицита, данный факт также может быть учтен как критерий ухудшения работы по выявлению туберкулеза. То есть имеется необходимость в дополнительных критериях для оценки обеспечения противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Бактериовыделение было установлено у 488 чел. (71,5%). Долю случаев множественной лекарственной устойчивости точно установить не удалось, поскольку лабораторные исследования в ряде случаев еще не были завершены.

У 67 чел. (9,8%) случаев туберкулез был выявлен при аутопсии. При этом одновременно с туберкулезом у 9/67 чел. (13,4%) имелась и другая висцеральная патология (бактериальная инфекция – 4 случая, микозы – 3).

Среди 179/682 (26,2%) пациентов ТБ-ВИЧ-и, у которых смерть наступила в течение года после выявления туберкулеза, ТБ был причиной смерти у 92 (51,4%) чел., у 47/172 (27,3%) смерть наступила

менее чем через месяц после выявления туберкулеза. Среди прочих причин смерти чаще регистрировали другие или множественные вторичные инфекции. Кроме того, в 7,3% (13/179 чел.) смерть была связана с циррозом печени, обусловленным гепатитом С, а в 3,9% (7/179 чел.) – с отравлением наркотическими средствами или несчастными случаями. У 11/179 чел. (6,2%) смерть была обусловлена COVID-19. Учитывая, что при выраженном иммунодефиците туберкулез прогрессирует очень быстро, критерий оценки работы фтизиатрической службы по частоте смертей в течение года также становится недостаточно объективным.

Анализ формулировок диагнозов выявил, что туберкулез нередко рассматривали как однозначный критерий поздних стадий ВИЧ-инфекции. Например, в карте пациента есть данные о нормальном уровне CD4 лимфоцитов, АРТ не получал, болен ВИЧ-инфекцией не более 4 лет, выявлен ограниченный туберкулез легких, но, несмотря на это, пациенту устанавливают позднюю стадию ВИЧ-инфекции только на основании наличия туберкулеза.

Очевидно, что туберкулез не может использоваться в качестве безоговорочного критерия поздних стадий ВИЧ-инфекции, поскольку ТБ вызывает патогенный возбудитель, а не условно-патогенный [7]. Туберкулез может развиваться и при нормальном иммунитете на любой стадии ВИЧ-инфекции. Хотя его проявления, несомненно, будут находиться в зависимости от степени иммунодефицита.

В ряде случаев при наличии у пациента ВИЧ-инфекции фтизиатры указывали ее как сопутствующее туберкулезу заболевание. Это противоречит клинической классификации ВИЧ-инфекции, утвержденной приказом МЗ РФ № 166 от 17.03.2006 и Международной статистической классификации болезней (МКБ-10). Непонимание патогенеза туберкулеза на различных стадиях ВИЧ-инфекции может приводить к неверной постановке диагноза и всем последствиям, из этого вытекающим. Например, пациенту с нормальными показателями уровня CD4-лимфоцитов, нормальным общим анализом крови, очаговым туберкулезом легких и отсутствием жалоб на общее состояние, только на основании увеличенных лимфатических узлов, выявленных в области груди и животе методом КТ, устанавливают генерализованный туберкулез [6]. Подробный сбор анамнеза с учетом патогенеза и стадий ВИЧ-инфекции позволил бы понять, что это персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

Заключение

1. Основным путем передачи ВИЧ среди больных с сочетанием ТБ-ВИЧ-и остается парентеральный. Именно больные ВИЧ-инфекцией из группы высокого риска заболевания туберкулезом из-за социальной неадаптированности часто не проходят диспансеризацию в ЦСПИД, а при появлении жа-

лоб несвоевременно обращаются за медицинской помощью в учреждения общей лечебной сети.

2. В связи с тем, что пациенты из группы высокого риска заболевания туберкулезом часто не проходят диспансеризацию в ЦСПИД, учреждения общей лечебной сети, сообщающие пациенту о выявлении у него ВИЧ-инфекции методом иммунного блоттинга, должны предоставлять пациенту информацию о высокой опасности туберкулеза в условиях иммунодефицита.

3. Анализ диагнозов туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, показал, что нередко их устанавли-

вают без учета патогенеза ВИЧ-инфекции, ее клинической классификации, утвержденной приказом МЗ РФ и МКБ-10 ВОЗ. Это приводит к ошибкам при постановке как стадии ВИЧ-инфекции, так и формы туберкулеза. Данный факт должен учитываться при подготовке и переподготовке кадров.

4. В связи с тем, что у каждого четвертого впервые выявленного больного туберкулезом в стране имеется ВИЧ-инфекция и туберкулез в условиях иммунодефицита протекает нетипично, для оценки работы фтизиатрической службы с этим контингентом больных требуются дополнительные критерии.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А. Проблема туберкулеза в современных условиях. Нормирование труда во фтизиатрической службе. URL: <https://mednet.ru/images/events/docs/dokladi-25-11-2021/%D0%92%D0%B0%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%98%D0%90%2025-11-2021.pdf> [Дата обращения 21.06.2023]
2. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 7–11.
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 года. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [Дата обращения 10.06.2023]
4. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> [Дата обращения 21.06.2023]
5. Нецаева О. В. Туберкулез в России. 2019. URL: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> [Дата обращения 14.06.2023]
6. Фролова О. П., Тюрин И. Е., Стаханов В. А., Бутыльченко О. В., Ениленис И. И., Мартель И. И. Результаты наблюдения за больным туберкулезом, развившимся в стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции // Лечебное дело. – 2020. – № 4. – С. 78–82.
7. Чебышева И. В., Воробьева А. А., Пака С. Е. (ред.) Трансмиссивные инфекции и инвазии. Междисциплинарное учебное пособие для студентов мед. вузов. Москва, 2005.
8. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2

Фролова Ольга Петровна

Профессор кафедры физиопульмонологии и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана ПМГМУ, профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Тел.: +7 (916) 651-45-23
E-mail: opfrolova@yandex.ru

REFERENCES

1. Vasilyeva I. A. *Problema tuberkuleza v sovremennykh usloviyakh. Normirovaniye truda vo ftiyaziatricheskoj sluzhbe*. [The contemporary problem of tuberculosis. Performance standards in Tuberculosis Control Service]. Available: <https://mednet.ru/images/events/docs/dokladi-25-11-2021/%D0%92%D0%B0%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%98%D0%90%2025-11-2021.pdf> Accessed June 21, 2023.
2. Vasilyeva I. A., Testov V. V., Sterlikov S. A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 7–11. (In Russ.)
3. *VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 30 iyunya 2021 goda*. [HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2021]. Available: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf Accessed June 10, 2023.
4. *VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 31 dekabrya 2021*. [HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2021]. Available: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> Accessed June 21, 2023.
5. Nechaeva O. V. *Tuberkulez v Rossii*. [Tuberculosis in Russia]. 2019. Available at: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> Accessed June 14, 2023.
6. Frolova O. P., Tyurin I. E., Stakhanov V. A., Butylchenko O. V., Enilenis I. I., Martel I. I. A clinical case of tuberculosis which developed in the stage of primary manifestations of HIV infection. *Lечебное Дело*, 2020, no. 4, pp. 78–82. (In Russ.)
7. Chebysheva I. V., Vorobieva A. A., Paka S. G. (eds.) *Transmissivnyye infektsii i invazii. Mezhditsilinarnoye uchebnoye posobiye dlya studentov med. vuzov*. [Transmissible infections and invasions. Interdisciplinary textbook for medical students]. Moscow, 2005.
8. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991

Olga P. Frolova

Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, First Moscow State Medical University, Professor of Phthisiology Department, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
Phone: +7 (916) 651-45-23
Email: opfrolova@yandex.ru

Бутыльченко Ольга Викторовна

Доцент кафедры физиопульмонологии
и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана
Тел.: +7 (926) 586-46-66
E-mail: olga16.53@list.ru

Северова Людмила Петровна

Ассистент кафедры физиопульмонологии
и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана
Тел.: +7 (903) 739-43-49
E-mail: lyudmila.severova.1992@mail.ru

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

Шаркова Татьяна Ивановна

Доцент кафедры физиатрии
лечебного факультета
Тел.: +7 (916) 623-81-85
E-mail: tisharkova@mail.ru
ORCID 0000-0003-4224-6060

Ершова Наталья Германовна

Доцент кафедры физиатрии
лечебного факультета
Тел.: +7 (905) 524-62-59
E-mail: natalygerman@mail.ru
ORCID 0000-0003-2494-0622

Olga V. Butylchenko

Associate Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (926) 586-46-66
Email: olga16.53@list.ru

Lyudmila P. Severova

Assistant of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department
Phone: +7 (903) 739-43-49
Email: lyudmila.severova.1992@mail.ru

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

Tatiana I. Sharkova

Associate Professor of Phthysiology Department,
General Medicine Faculty
Phone: +7 (916) 623-81-85
Email: tisharkova@mail.ru
ORCID 0000-0003-4224-6060

Natalya G. Ershova

Associate Professor of Phthysiology Department,
General Medicine Faculty
Phone: +7 (905) 524-62-59
Email: natalygerman@mail.ru
ORCID 0000-0003-2494-0622

Поступила 31.10.2022

Submitted as of 31.10.2022



Значение сигнального пути Notch в модуляции дифференцировки основных популяций Т-лимфоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких

А. Е. САНИНА¹, В. А. СЕРЕБРЯКОВА¹, О. И. УРАЗОВА¹, А. А. ГАДЖИЕВ¹, Е. П. СТЕПАНОВА², Т. Е. КОНОНОВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

² ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» МЗ РФ, г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить модулирующее влияние сигнального пути Notch на дифференцировку Th1- и Th2-лимфоцитов в условиях *in vitro* у больных инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Исследование включало 14 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови методом градиентного центрифугирования. В инкубационную среду вносили только антигены микобактерий туберкулеза в виде белка CFP10-ESAT6 или совместно с ингибитором γ -секретазы DAPT (5 мкМ/л или 10 мкМ/л). Клетки культивировали 72 ч. в полной питательной среде при 5% CO₂ и 37°C. Количество Th1- и Th2-лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии путем оценки экспрессии рецептора CD4 и внутриклеточных транскрипционных факторов T-bet и GATA-3.

Результаты. Стимуляция клеток белком CFP10-ESAT6 сопровождалась увеличением числа Th1- и Th2-лимфоцитов только у больных с туберкулезом легких, устойчивым к изониазиду + рифампицину. Добавление в инкубационную среду DAPT в концентрации 10 мкМ/л у этих пациентов приводило к повышению количества Th1-лимфоцитов и уменьшению Th2-лимфоцитов. У больных туберкулезом легких с чувствительностью к изониазиду + рифампицину регистрировалось только снижение числа Th2-лимфоцитов. Во всех группах обследуемых подавление сигнального пути Notch приводило к повышению индекса Th1/Th2 относительно Th1/Th2 при стимуляции антигенами CFP10-ESAT6.

Ключевые слова: туберкулез легких, Notch-сигнальный путь, лимфоциты.

Для цитирования: Санина А. Е., Серебрякова В. А., Уразова О. И., Гаджиев А. А., Степанова Е. П., Кононова Т. Е. Значение сигнального пути Notch в модуляции дифференцировки основных популяций Т-лимфоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 34–39. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-34-39>

Significance of the Notch Signaling Pathway in Modulating the Differentiation of Main T-Lymphocytes Populations in Patients with Infiltrative Pulmonary Tuberculosis

A. E. SANINA¹, V. A. SEREBRYAKOVA¹, O. I. URAZOVA¹, A. A. GADZHIEV¹, E. P. STEPANOVA², T. E. KONONOVA¹

¹ Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health, Tomsk, Russia

² Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Russian Ministry of Health, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the modulating effect of the Notch signaling pathway on differentiation of Th1 and Th2 lymphocytes *in vitro* in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 14 new patients with infiltrative pulmonary tuberculosis were enrolled in the study. Mononuclear leukocytes were isolated from blood by gradient centrifugation. Only Mycobacterium tuberculosis antigens in the form of the CFP10-ESAT6 protein or together with γ -secretase inhibitor DAPT (5 μ M/l or 10 μ M/l) were added to the incubation medium. Cells were cultured for 72 h in a complete nutrient medium with 5% CO₂ at 37°C. Counts of Th1 and Th2 lymphocytes were determined by flow cytometry by evaluating the expression of CD4 receptor and intracellular transcription factors T-bet and GATA-3.

Results. Cell stimulation with the CFP10-ESAT6 protein was accompanied by increasing number of Th1 and Th2 lymphocytes only in patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid + rifampicin. Adding DAPT at the concentration of 10 μ M/L to the incubation medium in these patients led to the growing number of Th1 lymphocytes and decrease in Th2 lymphocytes. In pulmonary tuberculosis patients who were susceptible to isoniazid + rifampicin, only decrease in the number of Th2-lymphocytes was registered. In all groups of subjects, suppression of the Notch signaling pathway led increase in the Th1/Th2 index versus Th1/Th2 stimulated with CFP10-ESAT6 antigens.

Key words: pulmonary tuberculosis, Notch signaling pathway, lymphocytes.

For citations: Sanina A. E., Serebryakova V. A., Urazova O. I., Gadzhiev A. A., Stepanova E. P., Kononova T. E. Significance of the Notch signaling pathway in modulating the differentiation of main T-lymphocytes populations in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 34–39 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-34-39>

Для корреспонденции:
Санина Алина Евгеньевна
E-mail: beresneva0307@gmail.com

Введение

Ключевым фактором, определяющим возможность развития и характер течения туберкулеза у человека, является состояние систем врожденного и приобретенного иммунитета [1, 12, 15]. Формирование протективного иммунного ответа при туберкулезе сопряжено с дифференцировкой и пролиферацией Т-лимфоцитов хелперов типа 1 (Th1) [8, 12, 16]. Преобладание Т-лимфоцитов хелперов типа 2 (Th2), контролирующего гуморальное звено иммунитета, негативно отражается на течении заболевания, что обуславливает замедленную регрессию специфических изменений в тканях и сохранение активности туберкулезного процесса [16, 17]. Сложный процесс регуляции селекции Th1- и Th2-лимфоцитов осуществляется путем лиганд-рецепторных взаимодействий, продукции хемокинов, ключевых цитокинов (IFN γ , TNF α , IL-4, IL-12, IL-27 и др.) и функционированием внутриклеточных молекулярных механизмов, определяющих направление дифференцировки [3, 20, 21]. Семейство рецепторов Notch и сопряженный сигнальный путь являются важными модуляторами дихотомии Т-клеток и активации эффекторной функции пула периферических Т-лимфоцитов, опосредующих клеточный ответ [4, 13, 22]. Ведущее положение в функционировании сигнального каскада Notch занимает фермент γ -секретаза, который с помощью протеолитического высвобождения внутриклеточного домена рецептора – NICD влияет на активацию транскрипции генов-мишеней, регулирующих дифференцировку клеток [19, 21]. Ингибирование передачи сигналов Notch рассматривают в качестве потенциального патогенетического подхода при онкологических [10, 18], нейродегенеративных [5, 14] и некоторых инфекционных [4, 13] заболеваниях. Одним из активно исследуемых ингибиторов γ -секретазы является DAPT (N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester – N-[N-(3,5- дифторфенацетил)-L-аланил]-S-фенилглицин трет-бутиловый эфир).

Цель исследования

Оценить модулирующее влияние сигнального пути Notch на дифференцировку Th1- и Th2-лимфоцитов в условиях *in vitro* у больных с инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы

В исследование включено 14 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ТЛ) (9 мужчин и 5 женщин, средний возраст $46,5 \pm 7,49$ лет), проходивших стационарное лечение в

Correspondence:
Anna E. Sanina
Email: beresneva0307@gmail.com

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». Постановку диагноза осуществляли врачи медицинского центра. В зависимости от чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным лекарственным препаратам больные были разделены на 2 группы: 1 группа ($n=8$) – пациенты, выделяющие МБТ, чувствительные к изониазиду и рифампицину; 2 группа ($n=6$) – пациенты, выделяющие МБТ, устойчивые как минимум к изониазиду и рифампицину. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Материалом для исследования служила цельная периферическая кровь, взятая до начала применения противотуберкулезных препаратов. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови методом градиентного центрифугирования ($\rho=1,077$ г/мл). В инкубационную среду вносили антигены (АГ) микобактерий туберкулеза – CFP10-ESAT6 (препарат Диаскинтест, Generium, Россия) в дозе 10 мкг/мл. Концентрация вносимых в инкубационную среду АГ была подобрана экспериментально с помощью МТТ-теста. В комбинации с CFP10-ESAT6 вносили ингибитор γ -секретазы (DAPT, «Tocris Bioscience», Великобритания) в дозах 5 мкМ/л и 10 мкМ/л, который предварительно растворяли в 0,1% растворе диметилсульфоксида (ДМСО) («Sigma-Aldrich», США). В исследуемых концентрациях ДМСО и ингибитор γ -секретазы не оказывали токсического действия на клетки в условиях *in vitro*. Клетки культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 с L-глутамином (ООО «БиолоТ», Россия) в CO $_2$ -инкубаторе в газовой смеси, содержащей 5% CO $_2$, при 37°C в течение 72 ч. Типирование Th1- и Th2-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии путем определения экспрессии поверхностного рецептора CD4 (FITC, «BD Biosciences», США) и внутриклеточных транскрипционных факторов – T-bet (Alexa Fluor 405, «R&D Systems Inc», США) (Th1) и GATA-3 (PerCP-eFluor 710, «BD Biosciences», США) (Th2).

При обработке результатов использовали пакеты прикладных статистических программ IBM SPSS statistics 25. Соответствие данных нормальному распределению проверяли с использованием теста Шапиро–Уилка. Поскольку количественные параметры в группах исследования не относились к нормальному распределению, в качестве средневыворочных характеристик использовали медиану (Me) и 1-й, 3-й квартили (Q1 и Q3). Для оценки статистической значимости различий количественных показателей между исследуемыми выборками использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки значимости различий зависимых данных внутри группы использовали критерий Уилкоксона. За уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В качестве одного из факторов неэффективности антигенспецифического иммунного ответа при туберкулезе легких рассматривают иммунный дисбаланс с поляризацией в сторону Th2-зависимых реакций [16, 17]. Антитела, образующиеся в результате кооперации Th2- и В-лимфоцитов, наиболее эффективны против внеклеточных патогенов [7, 11, 21]. Вместе с тем некоторые антитело-зависимые иммунные реакции (опсонизация, активация комплемента, антителозависимая клеточная цитотоксичность) могут быть потенциально эффективными против микобактерий. Так, антителоопосредованный фагоцитоз способствует фаголизосомальному слиянию, препятствуя тем самым выживанию микобактерий в макрофагах [2]. Основу формирования противотуберкулезного иммунитета представляет популяция Th1-лимфоцитов, принимающая участие в активации макрофагов и CD8⁺

T-клеток, ограничивающих репликацию возбудителя и обеспечивающих киллинг инфицированных клеток с последующей элиминацией персистирующих в фагосомах микобактерий [6, 9, 16].

Анализ полученных результатов показал, что у больных 1 и 2 группы количество Th1- и Th2-лимфоцитов в интактной культуре превышало аналогичные показатели контрольной группы в 1,9 ($p_1 < 0,001$) и 2,4 ($p_1 < 0,001$) раза соответственно (табл. 1). Повышение числа исследуемых популяций лимфоцитов свидетельствует об активации как клеточно-эффекторного, так и гуморального звена иммунитета в ответ на внедрение антигенов МБТ. При этом имеющаяся у больных 1 и 2 групп тенденция к относительному преобладанию Th2- над Th1-лимфоцитами (положительный Th2-отбор) может предрасполагать к неблагоприятному течению туберкулезного процесса.

Стимуляция клеток антигенами микобактерий туберкулеза CFP10-ESAT6 сопровождалась статистически значимым увеличением числа Th1- и Th2-лимфоцитов только у пациентов 2 группы ($p_2 = 0,005$) и здоровых добровольцев ($p_2 = 0,012$) (табл. 1). Рекомбинантный белок ESAT-6 - CFP10 – аналог специфических антигенов клинически значимых МБТ предназначен для оценки клеточно-опосредованного иммунного ответа на микобактерии туберкулеза. У здоровых доноров увеличение числа Th1и Th2 лимфоцитов при добавлении в инкубационную среду белка CFP10 - ESAT-6 является проявлением физиологической реакции клеток на антигенную стимуляцию в условиях *in vitro*. Более значительное повышение количества Th1- и Th2-лимфоцитов, отмеченное у больных 2 группы ($p_1 < 0,001$), указывает на гиперергическую реакцию и свидетельствует о сенсибилизации клеток к АГ микобактерий туберкулеза. Отсутствие ответной реакции клеток от больных 1 группы при стимуляции бактериальными антигенами может быть обусловлено гипоекспрессией молекул костимуляции (CD28), а также нарушением процессов сигнальной трансдукции.

Добавление к антиген-стимулированным клеткам больных 1 и 2 групп и здоровых доноров ингибитора γ -секретазы (DAPT) в концентрации 5 мкМ/л не приводило к статистически значимым изменениям количества исследуемых популяций (табл. 1). С увеличением концентрации DAPT до 10 мкМ/л у пациентов 2 группы и здоровых доноров регистрировалось повышение числа Th1-лимфоцитов ($p_3 = 0,043$) и, напротив, уменьшение количества Th2-лимфоцитов ($p_3 = 0,043$) (табл. 1). У больных 1 группы добавление в инкубационную среду антигенов CFP10-ESAT6 и DAPT (в концентрации 10 мкМ/л) сопровождалось только снижением числа Th2-лимфоцитов (табл. 1). Повышение числа Th1-лимфоцитов, установленное у больных 2 группы, при культивировании клеток с ингибитором γ -секретазы и АГ показывает, что подавление сигнального пути Notch может способ-

Таблица 1. Содержание Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови по исследуемым группам

Table 1. The count of Th1 and Th2 lymphocytes in peripheral blood in studied groups

Условия культивирования клеток <i>in vitro</i>	% от общего числа лимфоцитов Me (Q1-Q3)		
	Здоровые доноры	1 группа	2 группа
Th1-лимфоциты			
Интактная культура	1,25 (1,12-1,37)	2,38 (2,33-2,41) $p_1 < 0,001$	2,36 (2,27-2,43) $p_1 < 0,001$
С добавлением АГ	1,30 (1,18-1,42) $p_2 = 0,012$	2,40 (2,38-2,47) $p_1 < 0,001$	2,50 (2,49-2,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$ $p_4 = 0,032$
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	1,37 (1,21-1,44)	2,40 (3,38-2,46) $p_1 < 0,001$	2,46 (2,44-2,47) $p_1 < 0,001$
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	1,95 (1,7-2,04) $p_3 = 0,043$	2,48 (2,43-2,49) $p_1 < 0,001$	2,74 (2,71-2,78) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$ $p_4 = 0,032$
Th2-лимфоциты			
Интактная культура	1,04 (0,99-1,01)	2,48 (2,39-2,49) $p_1 < 0,001$	2,57 (2,54-2,57) $p_1 < 0,001$
С добавлением АГ	1,12 (1,08-1,14) $p_2 = 0,012$	2,49 (2,41-2,51) $p_1 < 0,001$	2,63 (2,61-2,64) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$ $p_4 = 0,032$
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	0,91 (0,82-0,98) $p_3 = 0,012$	2,47 (2,38-2,5) $p_1 < 0,001$	2,58 (2,54-2,59) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	0,68 (0,63-0,72) $p_3 = 0,043$	1,94 (1,92-2,01) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$	2,19 (2,17-2,21) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,043$ $p_4 = 0,032$

Примечание: здесь и в табл. 2 p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 – в интактной культуре; p_3 – при стимуляции антигенами (АГ); p_4 – у больных 1 группы; АГ - CFP10-ESAT6; DAPT – N-[N-(3,5-Дифторфенацил)-L-аланил]-S-фенилглицин t-бутил эстер – N-[N-(3,5-дифторфенацил)-L-аланил]-S-фенилглицин трет-бутиловый эфир.

ствовать усилению клеточно-эффекторных реакций, обеспечивающих элиминацию микобактерий туберкулеза.

Сравнительный анализ результатов показал, что у пациентов 2 группы при добавлении в инкубационную среду антигенов CFP10-ESAT6 или антигенов CFP10-ESAT6 и DART (в концентрации 10 мкМ/л) число Th1 и Th2 лимфоцитов было выше ($p_1=0,032$), чем у больных 1 группы (табл. 1).

Расчет индекса соотношения популяций лимфоцитов Th1/Th2 позволил установить статистически значимые различия только для параметров, полученных в условиях инкубации мононуклеарных лейкоцитов с АГ и DART (в концентрации 10 мкМ/л). Подавление сигнального пути Notch приводило к повышению индекса Th1/Th2 относительно такового при стимуляции АГ во всех группах сравнения ($p_2=0,043$). У больных 1 и 2 групп показатели Th1/Th2 статистически значимо не различались и в среднем были в 2,3 раза ($p_3=0,003$) ниже, чем у здоровых доноров (табл. 2).

Заключение

Полученные результаты изменения количества Th1- и Th2-лимфоцитов и соотношения Th1/Th2 при добавлении к суспензионной культуре клеток ингибитора γ -секретазы в дозе 10 мкМ/л свидетель-

Таблица 2. Соотношение популяций Th1/Th2 в исследуемых группах

Table 2. The ratio of Th1/Th2 populations in studied groups

Условия культивирования клеток in vitro	Th1/Th2; Me (Q1-Q3)		
	Здоровые доноры	1 группа	2 группа
Исходный	1,20 (1,13-1,25)	0,96 (0,96-0,97)	0,92 (0,89-0,95)
При стимуляции АГ	1,16 (1,09-1,24)	0,96 (0,98-0,99)	0,95 (0,94-0,95)
При добавлении АГ и DART (10 мкМ/л)	2,88 (2,68-2,82) $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,012$	1,28 (1,24-1,27) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,043$	1,25 (1,25-1,26) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,043$

ствуют о значительной модулирующей роли сигнального пути Notch в определении направления их дифференцировки. Уменьшение доли Th2-лимфоцитов и увеличение индекса Th1/Th2, отмеченное у больных с сохранением лекарственной чувствительности к изониазиду и рифампицину (1 группа) и с наличием лекарственной устойчивости к этим препаратам (2 группа) при подавлении молекулярного каскада Notch, свидетельствует о возможности коррекции числа и функциональной активности Th2-лимфоцитов. Изменения соотношения субпопуляций лимфоцитов при помощи ингибитора γ -секретазы указывает на значение сигнального каскада Notch как потенциально важной мишени патогенетической терапии туберкулеза легких.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Чурина Е. Г., Попова А. В., Уразова О. И., Патышева М. Р., Колобовникова Ю. В., Чумакова С. П. Экспрессия сквенджер-рецепторов CD163, CD204 и CD206 на макрофагах у больных туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 140–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-140-149>
- Abebe F. Synergy between Th1 and Th2 responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection: A review of current understanding // *Int. Rev. Immunol.* – 2019. – Vol. 38, № 4. – P. 172–179. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1632842>
- Burt P., Peine M., Peine C., Borek Z., Serve S., Floßdorf M., Hegazy A. N., Höfer T., Löhning M., Thurley K. Dissecting the dynamic transcriptional landscape of early T helper cell differentiation into Th1, Th2, and Th1/2 hybrid cells // *Front. Immunol.* – 2022. – № 13. – P. 928018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928018>
- Dua B., Upadhyay R., Natrajan M., Arora M., Kithiganahalli Narayanaswamy B., Joshi B. Notch signaling induces lymphoproliferation, T helper cell activation and Th1/Th2 differentiation in leprosy // *Immunol. Lett.* – 2019. – № 207. – P. 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.01.003>
- Kapoor A., Nation D. A. Role of Notch signaling in neurovascular aging and Alzheimer's disease // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2021. – № 116. – P. 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.011>
- Kathamuthu G. R., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Dominant expansion of CD4⁺, CD8⁺ T and NK cells expressing Th1/Tc1/Type 1 cytokines in culture-positive lymph node tuberculosis // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. e0269109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269109>
- Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // *Altern. Med. Rev.* – 2003. – Vol. № 3. – P. 223–46.

REFERENCES

- Churina E. G., Popova A. V., Urazova O. I., Patysheva M. R., Kolobovnikova Yu. V., Chumakova S. P. Expression of scavenger receptors CD163, CD204, and CD206 on macrophages in patients with pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2022, vol. 21, no. 4, pp. 140–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-140-149>
- Abebe F. Synergy between Th1 and Th2 responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection: A review of current understanding. *Int. Rev. Immunol.*, 2019, vol. 38, no. 4, pp. 172–179. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1632842>
- Burt P., Peine M., Peine C., Borek Z., Serve S., Floßdorf M., Hegazy A. N., Höfer T., Löhning M., Thurley K. Dissecting the dynamic transcriptional landscape of early T helper cell differentiation into Th1, Th2, and Th1/2 hybrid cells. *Front. Immunol.*, 2022, no. 13, pp. 928018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928018>
- Dua B., Upadhyay R., Natrajan M., Arora M., Kithiganahalli Narayanaswamy B., Joshi B. Notch signaling induces lymphoproliferation, T helper cell activation and Th1/Th2 differentiation in leprosy. *Immunol. Lett.*, 2019, no. 207, pp. 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.01.003>
- Kapoor A., Nation D. A. Role of Notch signaling in neurovascular aging and Alzheimer's disease. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2021, no. 116, pp. 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.011>
- Kathamuthu G. R., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Dominant expansion of CD4⁺, CD8⁺ T and NK cells expressing Th1/Tc1/Type 1 cytokines in culture-positive lymph node tuberculosis. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 5, pp. e0269109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269109>
- Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern. Med. Rev.*, 2003, vol. no. 3, pp. 223–46.

8. Kononova T. E., Urazova O. I., Novitskii V. V., Esimova I. E., Churina E. G. Subpopulation structure of IFN γ -producing T lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 165, № 3. – P. 311–314. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4157-z>
9. Li G., Yang F., He X., Liu Z., Pi J., Zhu Y., Ke X., Liu S., Ou M., Guo H., Zhang Z., Zeng G., Zhang G. Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy dynamically rescues Th1 and CD8 $^+$ T effector levels in Han Chinese pulmonary TB patients // *Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.10.001>
10. Lim J. S., Ibaseta A., Fischer M. M., Cancilla B., O'Young G., Cristea S., Luca V. C., Yang D., Jahchan N. S., Hamard C., Antoine M., Wislez M., Kong C., Cain J., Liu Y. W., Kapoun A. M., Garcia K. C., Hoey T., Murriel C. L., Sage J. Intratumoural heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer // *Nature*. – 2017. – Vol. 545, № 7654. – P. 360–364. <https://doi.org/10.1038/nature22323>
11. Maglione P. J., Chan J. How B cells shape the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 39, № 3. – P. 676–86. <https://doi.org/10.1002/eji.200839148>
12. Mayer-Barber K. D., Barber D. L. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015. – Vol. 5, № 12. – P. a018424. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018424>
13. Neal L. M., Qiu Y., Chung J., Xing E., Cho W., Malachowski A. N., Sandy-Sloat A. R., Osterholzer J. J., Maillard L., Olszewski M. A. T Cell-Restricted Notch Signaling Contributes to Pulmonary Th1 and Th2 Immunity during *Cryptococcus neoformans* Infection // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 2. – P. 643–655. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601715>
14. Perna A., Marathe S., Dreos R., Falquet L., Akarsu Egger H., Auber L. A. Revealing NOTCH-dependencies in synaptic targets associated with Alzheimer's disease // *Mol. Cell Neurosci.* – 2021. – № 115. – P. 103657. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103657>
15. Ravesloot-Chávez M. M., Van Dis E., Stanley S. A. The Innate Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Annu. Rev. Immunol.* – 2021. – № 39. – P. 611–637. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-010426>
16. Santos J. H. A., Bührer-Sékula S., Melo G. C., Cordeiro-Santos M., Pimentel J. P. D., Gomes-Silva A., Costa A. G., Saraceni V., Da-Cruz A. M., Lacerda M. V. G. *Ascaris lumbricoides* coinfection reduces tissue damage by decreasing IL-6 levels without altering clinical evolution of pulmonary tuberculosis or Th1/Th2/Th17 cytokine profile // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2019. – № 52. – P. e20190315. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0315-2019>
17. Sha S., Shi X., Deng G., Chen L., Xin Y., Ma Y. *Mycobacterium tuberculosis* Rv1987 induces Th2 immune responses and enhances *Mycobacterium smegmatis* survival in mice // *Microbiol. Res.* – 2017. – № 197. – P. 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.01.004>
18. Sharif A., Shaji A., Chammaa M., Pawlik E., Fernandez-Valdivia R. Notch Transduction in Non-Small Cell Lung Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5691. <https://doi.org/10.3390/ijms21165691>
19. Siebel C., Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiol Rev.* – 2017. – Vol. 97, № 4. – P. 1235–1294. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2017>
20. Urazova O. I., Churina E. G., Hasanova R. R., Novitskiy V. V., Poletika V. S. Association between polymorphisms of cytokine genes and secretion of IL-12P70, IL-18, and IL-27 by dendritic cells in patients with pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis.* – 2019. – Vol. 115. – P. 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.02.003>
21. Verma N. K., Fazil M. H., Ong S. T., Chalasani M. L., Low J. H., Kottaiswamy A. P. P., Kizhakeyil A., Kumar S., Panda A. K., Freeley M., Smith S. M., Boehm B. O., Kelleher D. LFA-1/ICAM-1 ligation in human T cells promotes Th1 polarization through a GSK3 β signaling-dependent Notch pathway // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 197, № 1. – P. 108–118. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501264>
22. Vijayaraghavan J., Osborne B. A. Notch and T Cell Function – A Complex Tale // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – № 1066. – P. 339–354. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89512-3_17
8. Kononova T. E., Urazova O. I., Novitskii V. V., Esimova I. E., Churina E. G. Subpopulation structure of IFN γ -producing T lymphocytes in patients with pulmonary tuberculosis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018, vol. 165, no. 3, pp. 311–314. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4157-z>
9. Li G., Yang F., He X., Liu Z., Pi J., Zhu Y., Ke X., Liu S., Ou M., Guo H., Zhang Z., Zeng G., Zhang G. Anti-tuberculosis (TB) chemotherapy dynamically rescues Th1 and CD8 $^+$ T effector levels in Han Chinese pulmonary TB patients. *Microbes Infect.*, 2020, vol. 22, no. 3, pp. 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.10.001>
10. Lim J. S., Ibaseta A., Fischer M. M., Cancilla B., O'Young G., Cristea S., Luca V. C., Yang D., Jahchan N. S., Hamard C., Antoine M., Wislez M., Kong C., Cain J., Liu Y. W., Kapoun A. M., Garcia K. C., Hoey T., Murriel C. L., Sage J. Intratumoural heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer. *Nature*, 2017, vol. 545, no. 7654, pp. 360–364. <https://doi.org/10.1038/nature22323>
11. Maglione P. J., Chan J. How B cells shape the immune response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Immunol.*, 2009, vol. 39, no. 3, pp. 676–86. <https://doi.org/10.1002/eji.200839148>
12. Mayer-Barber K. D., Barber D. L. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015, vol. 5, no. 12, pp. a018424. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018424>
13. Neal L. M., Qiu Y., Chung J., Xing E., Cho W., Malachowski A. N., Sandy-Sloat A. R., Osterholzer J. J., Maillard L., Olszewski M. A. T Cell-Restricted Notch Signaling Contributes to Pulmonary Th1 and Th2 Immunity during *Cryptococcus neoformans* Infection. *J. Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 2 pp. 643–655. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601715>
14. Perna A., Marathe S., Dreos R., Falquet L., Akarsu Egger H., Auber L. A. Revealing NOTCH-dependencies in synaptic targets associated with Alzheimer's disease. *Mol. Cell Neurosci.*, 2021, no. 115, pp. 103657. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103657>
15. Ravesloot-Chávez M. M., Van Dis E., Stanley S. A. The Innate Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2021, no. 39, pp. 611–637. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-010426>
16. Santos J. H. A., Bührer-Sékula S., Melo G. C., Cordeiro-Santos M., Pimentel J. P. D., Gomes-Silva A., Costa A. G., Saraceni V., Da-Cruz A. M., Lacerda M. V. G. *Ascaris lumbricoides* coinfection reduces tissue damage by decreasing IL-6 levels without altering clinical evolution of pulmonary tuberculosis or Th1/Th2/Th17 cytokine profile. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2019, no. 52, pp. e20190315. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0315-2019>
17. Sha S., Shi X., Deng G., Chen L., Xin Y., Ma Y. *Mycobacterium tuberculosis* Rv1987 induces Th2 immune responses and enhances *Mycobacterium smegmatis* survival in mice. *Microbiol. Res.*, 2017, no. 197, pp. 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.01.004>
18. Sharif A., Shaji A., Chammaa M., Pawlik E., Fernandez-Valdivia R. Notch Transduction in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 16, pp. 5691. <https://doi.org/10.3390/ijms21165691>
19. Siebel C., Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiol Rev.*, 2017, vol. 97, no. 4, pp. 1235–1294. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2017>
20. Urazova O. I., Churina E. G., Hasanova R. R., Novitskiy V. V., Poletika V. S. Association between polymorphisms of cytokine genes and secretion of IL-12P70, IL-18, and IL-27 by dendritic cells in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis.*, 2019, vol. 115, pp. 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.02.003>
21. Verma N. K., Fazil M. H., Ong S. T., Chalasani M. L., Low J. H., Kottaiswamy A. P. P., Kizhakeyil A., Kumar S., Panda A. K., Freeley M., Smith S. M., Boehm B. O., Kelleher D. LFA-1/ICAM-1 ligation in human T cells promotes Th1 polarization through a GSK3 β signaling-dependent Notch pathway. *J. Immunol.*, 2016, vol. 197, no. 1, pp. 108–118. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501264>
22. Vijayaraghavan J., Osborne B. A. Notch and T Cell Function – A Complex Tale. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, no. 1066, pp. 339–354. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89512-3_17

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
634034, Россия, г. Томск, ул. Учебная, д. 39

Санина Алина Евгеньевна

Аспирант кафедры патофизиологии
Тел: +7 (999) 177-43-03
E-mail: beresneva0307@gmail.com

Серебрякова Валентина Александровна

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры фармакологии
Тел: +7 (913) 118-18-78
E-mail: serebryakova-val@mail.ru

Уразова Ольга Ивановна

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии,
профессор кафедры комплексной информационной
безопасности электронно-вычислительных систем
ФГБОУ ВО «ТУСУР»
Тел: +7 (903) 913-14-83
E-mail: urazova72@yandex.ru

Гаджиев Алибей Агалар оглы

Студент лечебного факультета
Тел: +7 (923) 441-55-12
E-mail: alibey050199@yandex.ru

Кононова Татьяна Евгеньевна

Кандидат медицинских наук,
доцент кафедры патофизиологии
Тел: +7 (923) 403-80-05
E-mail: kononova.te@gmail.com

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический
медицинский центр» МЗ РФ
634009, Россия, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д.17

Степанова Екатерина Петровна

Заведующая отделением
для больных туберкулезом органов дыхания
Тел: +7 (906) 950-70-84
E-mail: stepanovaEP@stopth.tomsk.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Siberian State Medical University,
Russian Ministry of Health
39, Uchebnaya St., Tomsk, Russia, 634034

Anna E. Sanina

Post Graduate Student of Pathophysiology Department
Phone: +7 (999) 177-43-03
Email: beresneva0307@gmail.com

Valentina A. Serebryakova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Pharmacology Department
Phone: +7 (913) 118-18-78
Email: serebryakova-val@mail.ru

Olga I. Urazova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent
Member of RAS, Head of Pathophysiology Department,
Professor of Department of Integrated Information Security
of Electronic Computing System, Tomsk State University
of Control Systems and Radioelectronics
Phone: +7 (903) 913-14-83
Email: urazova72@yandex.ru

Alibey A. Gadzhiev

Student of General Medicine Department
Phone: +7 (923) 441-55-12
Email: alibey050199@yandex.ru

Tatyana E. Kononova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Pathophysiology Department
Phone: +7 (923) 403-80-05
Email: kononova.te@gmail.com

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,
Russian Ministry of Health
17, Rozy Luxemburg St., Tomsk, Russia, 634009

Ekaterina P. Stepanova

Head of Respiratory
Tuberculosis Department
Phone: +7 (906) 950-70-84
Email: stepanovaEP@stopth.tomsk.ru

Поступила 25.02.2023

Submitted as of 25.02.2023



Внутривидовое разнообразие *Mycobacterium abscessus*, выделенных от пациентов с поражениями легких

Т. Г. СМЕРНОВА¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА¹, Д. А. ВАРЛАМОВ², Д. Г. СОЧИВКО², А. Э. ЭРГЕШОВ^{1,3}

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

² ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва, РФ

³ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ Цель исследования: провести внутривидовую дифференциацию штаммов *M. abscessus*, выделенных от пациентов с поражениями легких, с использованием молекулярно-генетических методов.

Результаты. Внутривидовая дифференциация 164 культур *M. abscessus* от 114 пациентов без муковисцидоза показала, что в выборке доминировал подвид *M. abscessus* subsp. *abscessus* (90 пациентов из 114; 78,95%), на втором месте по частоте выявления шел *M. abscessus* subsp. *massiliense* (24/114; 21,05%). У 54 обследованных пациентов с муковисцидозом, выделяющих нетуберкулезные микобактерии, чаще всего выявляли *M. abscessus* (41 пациент из 54; 75,93%). Внутривидовая идентификация полученных изолятов *M. abscessus*, показала преобладание подвида *M. abscessus* subsp. *abscessus* (29/41; 70,73%) над *M. abscessus* subsp. *massiliense* (11/41; 26,83%). В одном случае был выявлен редкий *M. abscessus* subsp. *bolletii* (1/41; 2,44%).

Ключевые слова: муковисцидоз, нетуберкулезные микобактерии, *Mycobacterium abscessus*, внутривидовая идентификация.

Для цитирования: Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н., Варламов Д. А., Сочивко Д. Г., Эргешов А. Э. Внутривидовое разнообразие *Mycobacterium abscessus*, выделенных от пациентов с поражениями легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 40–45. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-40-45>

Intraspecific Diversity of *Mycobacterium abscessus* Isolated from Patients with Pulmonary Lesions

T. G. SMIRNOVA¹, L. N. CHERNOUSOVA¹, D. A. VARLAMOV², D. G. SOCHIVKO², A. E. ERGESHOV^{1,3}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT **The objective:** to perform intraspecific differentiation of *M. abscessus* strains isolated from patients with pulmonary lesions using molecular genetic tests.

Results. Intraspecific differentiation of 164 cultures of *M. abscessus* from 114 patients without cystic fibrosis showed that the subspecies *M. abscessus* subsp. *abscessus* dominated in the analysis set (90 of 114 patients; 78,95%), followed by *M. abscessus* subsp. *massiliense* (24/114; 21,05%). In 54 examined cystic fibrosis patients excreting non-tuberculous mycobacteria, *M. abscessus* was most often detected (41 patients out of 54; 75,93%). Intraspecific identification of the obtained *M. abscessus* isolates demonstrated the prevalence of the subspecies *M. abscessus* subsp. *abscessus* (29/41; 70,73%) over *M. abscessus* subsp. *massiliense* (11/41; 26,83%). In one case, a rare *M. abscessus* subsp. *bolletii* (1/41; 2,44%) was detected.

Key words: cystic fibrosis, nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium abscessus*, intraspecific identification.

For citations: Smirnova T. G., Chernousova L. N., Varlamov D. A., Sochivko D. G., Ergeshov A. E. Intraspecific Diversity of *Mycobacterium abscessus* Isolated from Patients with Pulmonary Lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023, Vol. 101, no. 4, pp. 40–45 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-40-45>

Для корреспонденции:
Смирнова Татьяна Геннадьевна
E-mail: s_tatka@mail.ru

Correspondence:
Tatyana G. Smirnova
Email: s_tatka@mail.ru

Введение

С тех пор как в 1872 году была открыта первая кислотоустойчивая бактерия (*Mycobacterium leprae*), число нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) достигло двухсот видов, и этот список продолжает пополняться. С 1903 года вид *Mycobacterium chelonae*, открытый первым, и *M. abscessus* вообще не дифференцировали друг от друга. Лишь

в 1952 году *M. abscessus* была выделена из абсцесса коленного сустава больного. Выращенные на среде кислотоустойчивые бактерии по морфологии и фенотипическим свойствам имели некоторые различия с *M. chelonae*, поэтому их выделили в подвид *M. chelonae* subsp. *abscessus* [15]. Только в 1992 году благодаря внедрению генетических методов идентификации вид *M. abscessus* получил таксономическую самостоятельность [13], а в 2004–2006 годах

был разделен на три отдельных вида: *M. abscessus*, *M. bolletii* и *M. massiliense* [5, 6]. Однако в 2011 году группа ученых признала выделение трех самостоятельных видов неправильным и вынесла предложение о выделении отдельно подвида *M. abscessus* subsp. *abscessus* и слиянии двух видов *Mycobacterium massiliense* и *Mycobacterium bolletii* в один подвид *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* [14]. В 2013 году стали появляться работы, призывающие вновь пересмотреть классификацию *M. abscessus*, а также объединить родственные виды и подвиды в комплекс *M. abscessus* (МАВ). В 2016 году, с выходом статьи [18], вид *M. abscessus* официально был дифференцирован на три подвида: *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* и *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense*. В 2018 году после обнародования большого филогенетического исследования R. S. Gupta с соавторами [9] *M. abscessus* и *M. chelonae* были переведены из рода *Mycobacterium* в род *Mycobacteroides*, относящийся к общему семейству *Mycobacteriaceae*.

Таким образом, представители комплекса МАВ более не являются микобактериями. Однако таксономическими правилами не запрещено использовать старые валидные названия бактерий, поэтому в данной статье мы сохраним привычное название для представителей комплекса *Mycobacterium abscessus*.

Согласно мировым данным, *M. abscessus* являются вторыми по распространенности среди пациентов с поражениями легких после представителей комплекса *M. avium* и первыми по частоте выделения от пациентов среди всех быстрорастущих микобактерий [12]. Исследования, проведенные в нашей стране, подтверждают зарубежные данные. В работах, проведенных отечественными исследователями, показано, что среди быстрорастущих микобактерий, выделенных от пациентов противотуберкулезных учреждений, преобладают *M. abscessus* [1, 2, 3, 4].

Особую опасность представители комплекса МАВ представляют для пациентов с муковисцидозом (кистозным фиброзом). Около 20% пациентов с этим заболеванием заражаются по месту лечения (в центрах муковисцидоза) различными НТМБ, среди которых абсолютно доминируют *M. abscessus* [8, 11, 7, 16].

Согласно рекомендациям британского торакального общества, лечение инфекций, вызванных МАВ, длительное, проводится несколькими анти-

микробными препаратами (от 4 до 7 основными препаратами являются макролиды и аминогликозиды) и состоит из двух фаз: фазы интенсивной терапии и фазы продолжения, а выбор препаратов должен опираться на данные о лекарственной чувствительности выделенного клинического изолята [10]. В случае выявления инфекции, вызванной представителями МАВ, проведение внутривидовой дифференциации имеет большое клиническое значение, так как *M. abscessus* subsp. *massiliense* не обладает способностью развивать индуцированную устойчивость к макролидам из-за делетированного гена *erm41*.

К сожалению, видовая идентификация НТМБ, внутривидовая дифференциация и дифференциация внутри комплексов, к которым могут относиться несколько видов, очень редко проводится в клинических лабораториях противотуберкулезных учреждений, где происходит выявление большинства случаев микобактериоза. В Российской Федерации в настоящее время нет данных о внутривидовой гетерогенности НТМБ.

Материалы и методы

В работе было использовано 163 изолята *M. abscessus*, выделенных от 114 пациентов ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2013 по 2022 г. Кроме того, было проанализировано 369 изолятов НТМБ, полученных от 54 пациентов из центров муковисцидоза Российской Федерации за период с 2011 по 2022 г. В исследование брали культуры, которые были выделены из разных образцов мокроты одного и того же пациента не менее 2-х раз или из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) однократно.

Клинические изоляты НТМБ были получены посевом диагностического материала (мокрота, жБАЛ) на жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 в системе ВАСТЕС MGIT960 (Becton Dickinson, США). Первичная идентификация была произведена посевом выросшей культуры на кровяной агар и мультиплексной ПЦР в режиме реального времени на выявление ДНК МБТ/НТМБ [19]. Идентификация НТМБ до вида проводилась коммерческим набором реагентов *Mycobacterium Genotype SM* и *Mycobacterium Genotype AS* (Hain Lifescience, Германия) и с использованием тест-системы на основе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, как описано в [17].

Таблица 1. Распределение подвидов *M. abscessus* в исследованной выборке

Table 1. Distribution of *M. abscessus* subspecies in the analysis set

Вид НТМБ	Число культур		Число пациентов		
	абс.	%	абс.	%	95%ДИ
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	120	73,62	90	78,95	70,58–85,42
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	43	26,38	24	21,05	14,58–29,42
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>	0	0	0	0	-
Всего	163	100,00	114	100,00	-

Таблица 2. Распределение подвидов *M. abscessus* в исследованной выборке

Table 2. Types of nontuberculous mycobacteria isolated from cystic fibrosis patients

Вид НТМБ	Число культур		Число пациентов		
	абс.	%	абс.	%	95%ДИ
<i>M. abscessus</i>	294	79,67	41	75,93	63,05–85,36
<i>M. avium</i>	51	13,82	6	11,11	5,19–22,19
<i>M. lentiflavum</i>	2	0,54	2	3,70	1,02–12,54
<i>M. gordonae</i>	2	0,54	1	1,85	0,33–9,77
<i>M. chimaera</i>	9	2,44	1	1,85	0,33–9,77
<i>M. smegmatis</i>	1	0,27	1	1,85	0,33–9,77
<i>M. xenopi</i>	2	0,54	1	1,85	0,33–9,77
<i>M. simiae</i>	8	2,17	1	1,85	0,33
Всего	369	100,00	54	100,00	–

Внутривидовую дифференциацию *M. abscessus* осуществляли секвенированием по Сэнгеру участков генома, позволяющим дифференцировать виды внутри МАВ (гены *rhoB*, *hsp65*, *secA1*) (Нанофор-5, НПФ «Синтол»). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel.

Результаты

Внутривидовая дифференциация 164 культур *M. abscessus* от 114 пациентов без муковисцидоза показала, что в выборке доминировал подвид *M. abscessus* subsp. *abscessus* (90 пациентов из 114; 78,95%; 95%ДИ 70,58–85,42%). Около четверти пациентов были заражены подвидом *M. abscessus* subsp. *massiliense* (24/114; 21,05%; 95%ДИ 14,58–29,42%). Подвид *M. abscessus* subsp. *bolletii* не был обнаружен ни у одного пациента (табл. 1).

Результаты идентификации до вида клинических изолятов НТМБ, полученных от пациентов с муковисцидозом, представлены в табл. 2.

Всего от пациентов с муковисцидозом выявили 8 видов НТМБ. Наиболее частым видом НТМБ, встречающимся у пациентов этой выборки, был *M. abscessus* (41 пациент из 54; 75,93%; 95%ДИ 63,05–85,36%). Существенно меньше было пациентов, зараженных *M. avium* (6/54; 11,11%; 95%ДИ 5,19–22,19%). Медленнорастущие *M. gordonae*, *M. chimaera*, *M. xenopi*, *M. simiae* выявлены по одному случаю (1,85%) каждый, а *M. lentiflavum* – в 2 (3,70%) случаях, быстрорастущий вид *M. smegmatis* выявлен в одном (1,85%) случае.

Таблица 3. Подвиды *M. abscessus*, встречающиеся у пациентов с муковисцидозом из центров муковисцидоза Российской Федерации

Table 3. Subspecies of *M. abscessus* identified in cystic fibrosis patients from Cystic Fibrosis Centers in the Russian Federation

Вид НТМБ	Число культур		Число пациентов		
	абс.	%	абс.	%	95%ДИ
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	49	64,47	29	70,73	55,52–82,39
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	26	34,21	11	26,83	15,69–41,93
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i>	1	1,32	1	2,44	0,43–12,60
Всего	76	100,00	41	100,00	–

Таким образом, у пациентов с муковисцидозом доминировали быстрорастущие микобактерии (77,78%), а медленнорастущие составляли только 22,22%. Следует отметить, что с 2011 по 2014 год у пациентов из центров муковисцидоза выявлялся только *M. abscessus*. Выделение других видов начали регистрировать с 2015 года: 2015–2017 год – выявление *M. avium*, 2018 год – спектр видов пополнился *M. chimaera*, *M. lentiflavum* и *M. xenopi*. В 2020 году был выявлен *M. gordonae*, и в 2022 году к выделенным видам присоединился крайне редкий *M. simiae*. Для внутривидовой дифференциации *M. abscessus* от пациентов с муковисцидозом для секвенирования по Сэнгеру было отобрано 76 клинических изолятов от 41 пациента (табл. 3).

Заключение

В исследовании показано внутривидовое разнообразие *M. abscessus*, выделенных из респираторных образцов 114 пациентов без муковисцидоза в период с 2013 по 2022 г. Результаты продемонстрировали превалирование в исследованной выборке подвида *M. abscessus* subsp. *abscessus* (78,95% пациентов). Подвид *M. abscessus* subsp. *massiliense* был выделен у 21,05% пациентов. *M. abscessus* subsp. *bolletii* не был обнаружен ни разу.

Так как наиболее уязвимой когортой пациентов, имеющих большой риск заразиться НТМБ, являются пациенты с муковисцидозом, представлялось важным проанализировать спектр видов НТМБ, выделенных от этих больных. Проведена идентификация 369 культур НТМБ от 54 пациентов,

выявлено 8 видов (из быстрорастущих выявлялся *M. abscessus* и *M. smegmatis*, из медленно растущих – *M. avium*, *M. chimaera*, *M. lentiflavum*, *M. goodii*, *M. xenopi* и крайне редкий вид *M. simiae*).

Увеличение видового разнообразия НТМБ у пациентов с муковисцидозом – достаточно опасная тенденция, особенно учитывая высокую патогенность этих видов, возможно, следует усилить меры контроля за распространением инфекции в лечебных учреждениях. Из представленных видов доминировал *M. abscessus*, который был выявлен у 41 из 54 (75,93%) больных. Частота встречаемости подвидов *M. abscessus* у пациентов из центров муковисцидоза имела те же тенденции, что и у пациентов с МАВ без муковисцидоза. *M. abscessus* subsp. *abscessus* доминировал в выборке (встречался

у 29 пациентов из 41, 70,73%), на втором месте шел *M. abscessus* subsp. *massiliense* (11 пациентов из 41, 26,83%). Следует отметить, что у 1 пациента из всей выборки был обнаружен редкий подвид *M. abscessus* subsp. *bolletii* (2,44%).

Как видно из представленных данных, частота встречаемости подвидов *M. abscessus* у пациентов с муковисцидозом имела те же тенденции, что и у пациентов с МАВ без муковисцидоза. Так, для больных муковисцидозом было характерно преобладание подвида *M. abscessus* subsp. *abscessus* (29/41; 70,73%; 95%ДИ 55,52–82,39%) над *M. abscessus* subsp. *massiliense* (11/41; 26,83%; 95%ДИ 15,69–41,93%). В одном случае был выявлен редкий *M. abscessus* subsp. *bolletii* (1/41; 2,44%; 95%ДИ 0,43–12,60%).

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьева И. П., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // Практическая медицина. – 2011. – № 51. – С. 39–50.
2. Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Устинова В. В., Черноусова Л. Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 54–59.
3. Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Вязовая А. А., Соловьева Н. С., Куликова О. Н., Нарвская О. В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 16–22.
4. Шмелев Е. И., Ковалевская М. Н., Эргешов А. Э., Черноусова Л. Н., Ларионова Е. Е. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 37–42.
5. Adékambi T., Berger P., Raoult D., Drancourt M. *rpoB* gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2006, vol. 56, no. 1, pp. 133–143.
6. Adékambi T., Reynaud-Gaubert M., Greub G., Gevaudan M. J., La Scola B., Raoult D., Drancourt M. Amoebal coculture of «*Mycobacterium massiliense*» sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 12, pp. 5493–5501.
7. Aitken M. L., Burke W., McDonald G., Wallis C., Ramsey B., Nolan C. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest*, 1993, vol. 103, no. 4, pp. 1096–1099.
8. Bryant J. M., Grogono D. M., Greaves D., Foweraker J., Roddick I., Inns T., Reacher M., Haworth C. S., Curran M. D., Harris S. R., Peacock S. J., Parkhill J., Floto R. A. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2013, vol. 4, no. 381, pp. 1551–1560.
9. Gupta R. S., Lo B., Son J. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 13, no. 9.
10. Haworth C. S., Banks J., Capstick T., Fisher A. J., Gorsuch T., Laurenson I. E., Leitch A., Loebinger M. R., Milburn H. J., Nightingale M., Ormerod P., Shingadia D., Smith D., Whitehead N., Wilson R., Floto R. A. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*, 2017, vol. 72 (Suppl. 2), pp. 1–64.

REFERENCES

1. Guntupova L. D., Borisov S. E., Solovieva I. P., Makarova M. V., Khachatryan E. N. Mycobacterioses in phthisiopulmonary practice: literature review and personal experience. *Prakticheskaya Meditsina*, 2011, no. 51, pp. 39–50. (In Russ.)
2. Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Larioнова E. E., Andrievskaya I. Yu., Ustinova V. V., Chernousova L. N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using DNA-strips of GenoType Mycobacterium CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 54–59. (In Russ.)
3. Starkova D. A., Zhuravlev V. Yu., Vyazovaya A. A., Solovieva N. S., Kulikova O. N., Narvskaya O. V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North Western Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 16–22. (In Russ.)
4. Shmelev E. I., Kovalevskaya M. N., Ergeshov A. E., Chernousova L. N., Larioнова E. E. Mycobacterioses in the practice of a pulmonologist: state of the problem. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2016, no. 3, pp. 37–42. (In Russ.)
5. Adékambi T., Berger P., Raoult D., Drancourt M. *rpoB* gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2006, vol. 56, no. 1, pp. 133–143.
6. Adékambi T., Reynaud-Gaubert M., Greub G., Gevaudan M. J., La Scola B., Raoult D., Drancourt M. Amoebal coculture of «*Mycobacterium massiliense*» sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 12, pp. 5493–5501.
7. Aitken M. L., Burke W., McDonald G., Wallis C., Ramsey B., Nolan C. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest*, 1993, vol. 103, no. 4, pp. 1096–1099.
8. Bryant J. M., Grogono D. M., Greaves D., Foweraker J., Roddick I., Inns T., Reacher M., Haworth C. S., Curran M. D., Harris S. R., Peacock S. J., Parkhill J., Floto R. A. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2013, vol. 4, no. 381, pp. 1551–1560.
9. Gupta R. S., Lo B., Son J. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 13, no. 9.
10. Haworth C. S., Banks J., Capstick T., Fisher A. J., Gorsuch T., Laurenson I. E., Leitch A., Loebinger M. R., Milburn H. J., Nightingale M., Ormerod P., Shingadia D., Smith D., Whitehead N., Wilson R., Floto R. A. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*, 2017, vol. 72, suppl. 2, pp. 1–64.

11. Hjelte L., Petrini B., Källenius G., Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 1990, vol. 45, no. 5, pp. 397–400.
12. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C., Angeby K., Bauriaud R., Bemer P., Beylis N., Boeree M. J., Cacho J., Chihota V., Chimara E., Churchyard G., Cias R., Daza R., Daley C. L., Dekhuijzen P. N., Domingo D., Drobniowski F., Esteban J., Fauville-Dufaux M., Folkvardsen D. B., Gibbons N., Gómez-Mampaso E., Gonzalez R., Hoffmann H., Hsueh P. R., Indra A., Jagielski T., Jamieson F., Jankovic M., Jong E., Keane J., Koh W. J., Lange B., Leao S., Macedo R., Mannsaker T., Marras T. K., Maugein J., Milburn H. J., Mlinkó T., Morcillo N., Morimoto K., Papaventsis D., Palenque E., Paez-Peña M., Piersimoni C., Polanová M., Rastogi N., Richter E., Ruiz-Serrano M. J., Silva A., da Silva M. P., Simsek H., van Soolingen D., Szabó N., Thomson R., Tórtola Fernandez T., Tortoli E., Totten S. E., Tyrrell G., Vasankari T., Villar M., Walkiewicz R., Winthrop K. L., Wagner D. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*, 2013, vol. 42, no. 6, pp. 1604–1613.
13. Kusunoki S., Ezaki T. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. abscessus (Kubica et al.) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1992, vol. no. 42, pp. 240–245.
14. Leão S. C., Tortoli E., Euzéby J. P., Garcia M. J. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2011, vol. 61, no. 9, pp. 2311–2313.
15. Moore M., Frerichs J. B. An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscess-like lesions of the gluteal region; report of a case with a study of the organism, *Mycobacterium abscessus*, n. sp. *J Invest Dermatol.*, 1953, vol. 20, no. 2, pp. 133–169.
16. Olivier K. N., Weber D. J., Wallace R. J. Jr., Faiz A. R., Lee J. H., Zhang Y., Brown-Elliott B. A., Handler A., Wilson R. W., Schechter M. S., Edwards L. J., Chakraborti S., Knowles M. R. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2003, vol. 15, no. 6, pp. 828–834.
17. Smirnova T., Ustinova V., Andreevskaya S., Larionova E., Kiseleva E., Chernousova L., Varlamov D., Sochivko D., Ergeshov A. Evaluation of a new assay for nontuberculous mycobacteria species identification in diagnostic material and cultures. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2021, vol. 130, pp. 102124.
18. Tortoli E., Kohl T. A., Brown-Elliott B. A., Trovato A., Leão S. C., Garcia M. J., Vasireddy S., Turenne C. Y., Griffith D. E., Phillely J. V., Baldan R., Campana S., Cariani L., Colombo C., Taccetti G., Teri A., Niemann S., Wallace R. J. Jr., Cirillo D. M. Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2016, vol. 66, no. 11, pp. 4471–4479.
19. Ustinova V. V., Smirnova T. G., Sochivko D. G., Varlamov D. A., Larionova E. E., Andreevskaya S. N., Andrievskaya I. Yu., Kiseleva E. A., Chernousova L. N., Ergeshov A. New assay to diagnose and differentiate between *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis*, 2019, vol. 114, pp. 17–23.
11. Hjelte L., Petrini B., Källenius G., Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 1990, vol. 45, no. 5, pp. 397–400.
12. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C., Angeby K., Bauriaud R., Bemer P., Beylis N., Boeree M. J., Cacho J., Chihota V., Chimara E., Churchyard G., Cias R., Daza R., Daley C. L., Dekhuijzen P. N., Domingo D., Drobniowski F., Esteban J., Fauville-Dufaux M., Folkvardsen D. B., Gibbons N., Gómez-Mampaso E., Gonzalez R., Hoffmann H., Hsueh P. R., Indra A., Jagielski T., Jamieson F., Jankovic M., Jong E., Keane J., Koh W. J., Lange B., Leao S., Macedo R., Mannsaker T., Marras T. K., Maugein J., Milburn H. J., Mlinkó T., Morcillo N., Morimoto K., Papaventsis D., Palenque E., Paez-Peña M., Piersimoni C., Polanová M., Rastogi N., Richter E., Ruiz-Serrano M. J., Silva A., da Silva M. P., Simsek H., van Soolingen D., Szabó N., Thomson R., Tórtola Fernandez T., Tortoli E., Totten S. E., Tyrrell G., Vasankari T., Villar M., Walkiewicz R., Winthrop K. L., Wagner D. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*, 2013, vol. 42, no. 6, pp. 1604–1613.
13. Kusunoki S., Ezaki T. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. abscessus (Kubica et al.) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1992, vol. no. 42, pp. 240–245.
14. Leão S. C., Tortoli E., Euzéby J. P., Garcia M. J. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2011, vol. 61, no. 9, pp. 2311–2313.
15. Moore M., Frerichs J. B. An unusual acid-fast infection of the knee with subcutaneous, abscess-like lesions of the gluteal region; report of a case with a study of the organism, *Mycobacterium abscessus*, n. sp. *J Invest Dermatol.*, 1953, vol. 20, no. 2, pp. 133–169.
16. Olivier K. N., Weber D. J., Wallace R. J. Jr., Faiz A. R., Lee J. H., Zhang Y., Brown-Elliott B. A., Handler A., Wilson R. W., Schechter M. S., Edwards L. J., Chakraborti S., Knowles M. R. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 15, no. 6, pp. 828–834.
17. Smirnova T., Ustinova V., Andreevskaya S., Larionova E., Kiseleva E., Chernousova L., Varlamov D., Sochivko D., Ergeshov A. Evaluation of a new assay for nontuberculous mycobacteria species identification in diagnostic material and cultures. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2021, vol. 130, pp. 102124.
18. Tortoli E., Kohl T. A., Brown-Elliott B. A., Trovato A., Leão S. C., Garcia M. J., Vasireddy S., Turenne C. Y., Griffith D. E., Phillely J. V., Baldan R., Campana S., Cariani L., Colombo C., Taccetti G., Teri A., Niemann S., Wallace R. J. Jr., Cirillo D. M. Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2016, vol. 66, no. 11, pp. 4471–4479.
19. Ustinova V. V., Smirnova T. G., Sochivko D. G., Varlamov D. A., Larionova E. E., Andreevskaya S. N., Andrievskaya I. Yu., Kiseleva E. A., Chernousova L. N., Ergeshov A. New assay to diagnose and differentiate between *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis*, 2019, vol. 114, pp. 17–23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Смирнова Татьяна Геннадьевна
Кандидат медицинских наук,
заведующая отделом микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: s_tatka@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна
Доктор биологических наук, профессор,
заведующая лабораторией молекулярно-генетических
методов исследования отдела микробиологии

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Larisa N. Chernousova
Doctor of Biological Sciences,
Professor, Head of Laboratory of Molecular Genetic Research,
Department of Microbiology

Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: lchernousova@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор, директор,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии
ФГБУ ВО «Московский Государственный
медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: cniit@ctri.ru

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский
институт сельскохозяйственной биотехнологии»
127550, г. Москва, Тимирязевская ул., д. 42

Варламов Дмитрий Александрович

Научный сотрудник
Тел.: +7 (495) 984-69-93
E-mail: dvarl@mail.ru

Сочивко Дмитрий Гариевич

Научный сотрудник
Тел.: +7 (495) 984-69-93
E-mail: d.sochivko@yandex.ru

Phone: +7 (499) 785-90-91
Email: lchernousova@mail.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Correspondent Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director, Professor of Phthisiology and Pulmonology
Department, A. I. Yevdokimov
Moscow State University of Medicine
and Dentistry
Phone: +7 (499) 785-90-91
Email: cniit@ctri.ru

All-Russia Research Institute of Agricultural
Biotechnology
42, Timiryazevskaya St., Moscow, 127550

Dmitry A. Varlamov

Researcher
Phone: +7 (495) 984-69-93
Email: dvarl@mail.ru

Dmitry G. Sochivko

Researcher
Phone: +7 (495) 984-69-93
Email: d.sochivko@yandex.ru

Поступила 28.02.2023

Submitted as of 28.02.2023



Оценка эффективности нового набора реагентов для выявления мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к рифампицину и изониазиду, методом ПЦР по данным клинических испытаний

Ю. Л. МИКУЛОВИЧ¹, Ю. А. САВОЧКИНА¹, А. И. ЗАЙЦЕВА¹, А. Е. ПАНОВА², А. С. ВИНОКУРОВ², Г. А. ШИПУЛИН¹

¹ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, РФ

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ **Цель исследования:** оценка эффективности использования в клинических испытаниях нового набора реагентов (НР) «АмплиТест® МБТ-Резист-1» на основе ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) в сравнении с аналогичным по назначению, зарегистрированным российским НР, по выявлению генетических маркеров резистентности *M. tuberculosis* complex (МБТ) к рифампицину (RIF) и изониазиду (INH) в образцах биологического материала человека и культурах МБТ.

Материалы и методы. Были исследованы 200 образцов ДНК, полученных из биологического материала (мокроты (N=100), бронхоальвеолярного лаважа (N=50), биоптата (операционного материала; N=50)) от пациентов с туберкулезом легких и содержащих ДНК МБТ в концентрации не менее 1×10^3 ГЭ/мл, и 100 образцов ДНК культур МБТ. Оценка эффективности выявления мутаций, связанных с устойчивостью МБТ к RIF и INH, с помощью нового НР «АмплиТест® МБТ-Резист-1» проводили в сравнении с НР «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ООО «Синтол», Россия). В случае получения discordантных результатов целевые локусы ДНК МБТ секвенировали по Сэнгеру.

Результаты. Получено полное совпадение результатов и, как следствие, высокие показатели эффективности (положительное и отрицательное соответствие результатов – 100% соответственно) нового НР «АмплиТест® МБТ-Резист-1» в сравнении с НР «Амплитуб-МЛУ-РВ» при выявлении мутаций, связанных с устойчивостью МБТ как к RIF, так и к INH, как для образцов биологического материала человека, так и для культур МБТ. В двух пробах ДНК культур МБТ с помощью нового НР обнаружена дополнительная мутация (I572L) в гене *rpoB*, не выявляемая набором сравнения и подтвержденная секвенированием по Сэнгеру.

Ключевые слова: МБТ с лекарственной устойчивостью, генетические маркеры резистентности, рифампицин, изониазид, ПЦР в реальном времени.

Для цитирования: Миколович Ю. Л., Савочкина Ю. А., Зайцева А. И., Панова А. Е., Винокуров А. С., Шипулин Г. А. Оценка эффективности нового набора реагентов для выявления мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к рифампицину и изониазиду, методом ПЦР по данным клинических испытаний // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 46–55. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-46-55>

Evaluation of Effectiveness of a New Kit of Reagents for Detection of Mutations Associated with Drug Resistance of Tuberculous Mycobacteria to Rifampicin and Isoniazid, by PCR according to Evidences of Clinical Trials

Yu. L. MIKULOVICH¹, Yu. A. SAVOCHKINA¹, A. I. ZAYTSEVA¹, A. E. PANOVA², A. S. VINOKUROV², G. A. SHIPULIN¹

¹ Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT **The objective:** to evaluate effectiveness in clinical trials of the new kit of reagents of AmpliTest® MBT-Resist-I based on real-time PCR (RT-PCR) versus similar kits of reagent registered in Russia, to identify genetic markers of *M. tuberculosis* complex (MTB) resistance to rifampicin (RIF) and isoniazid (INH) in human biological samples and MTB cultures.

Subjects and Methods. 200 DNA samples were studied, they had been obtained from biological specimens (sputum (N=100), bronchoalveolar lavage (N=50), biopsy (surgical material; N=50)) of pulmonary tuberculosis patients and containing MTB DNA at a concentration of at least 1×10^3 GE/ml, and from 100 DNA samples of MTB cultures. Efficiency of detecting mutations associated with MTB resistance to RIF and INH using the new kit of reagent of AmpliTest® MBT-Resist-I was evaluated in comparison with HP Amplitube-MDR-RV (ООО Синтол, Russia). In the case of discordant results, the target MTB DNA loci were sequenced by Sanger.

Results. We observed complete agreement of the results and consequently high efficiency rates (positive and negative concordance of results – 100%, respectively) of the new kit of reagents of AmpliTest® MBT-Resist-I in comparison with the kit of reagent of Amplitube-MDR-RV in detection of mutations associated with MTB resistance to both RIF and INH, both for human samples and for MTB cultures. In two DNA samples of MTB cultures, an additional mutation (I572L) in the *rpoB* gene was detected using the new kit of reagents which was not detected by the comparison kit and was confirmed by Sanger sequencing.

Conclusion. Inhalers vary significantly by the patients' ability to use them correctly. Asthma patients master the correct inhalation technique better versus COPD patients. Liquid inhalers were more difficult to be used correctly, and the best results were observed with multi-dose powder inhalers. The patient's training by a healthcare professional is critical to assure the correct use of inhalers.

Key words: COPD, drug resistant MTB, genetic markers of resistance, rifampicin, isoniazid, real-time PCR.

For citations: Mikulovich Yu. L., Savochkina Yu. A., Zaytseva A. I., Panova A. E., Vinokurov A. S., Shipulin G. A. Evaluation of effectiveness of a new kit of reagents for detection of mutations associated with drug resistance of tuberculous mycobacteria to rifampicin and isoniazid, by PCR according to evidences of clinical trials. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 46–55 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-46-55>

Для корреспонденции:

Миколович Юлия Львовна
E-mail: YuMikulovich@cspfmba.ru

Correspondence:

Yulia L. Mikulovich
Email: YuMikulovich@cspfmba.ru

Введение

В Российской Федерации (РФ) и мире остается актуальной проблема распространения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) [3, 11]. МЛУ-ТБ, как известно, обусловлен устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* complex (МБТ) одновременно как минимум к двум противотуберкулезным препаратам (ПТП) – рифампицину и изониазиду. Традиционными методами определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ являются культуральные методы исследования: посев на плотные и жидкие питательные среды, содержащие ПТП. Однако из-за медленного роста МБТ и необходимости получить культуру МБТ до определения ЛЧ результаты получают в среднем через 30 дней после поступления биологического материала в лабораторию. Это обуславливает назначение эмпирического режима химиотерапии, который может быть неэффективным и привести к формированию МЛУ-ТБ. Во избежание этого, согласно рекомендациям ВОЗ [11] и российским клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых» [1], при выявлении ТБ у пациента необходимо сразу использовать молекулярно-генетические методы исследования биологического материала, выявляющие генетические маркеры резистентности МБТ к ПТП и позволяющие получать результаты в течение суток. В научной литературе описано, что мутации в гене *rpoB*, кодирующем β-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы, сосредоточены преимущественно в одной области, называемой Rifampicin Resistance Determining Region (RRDR), которая включает кодоны 507–533 (нумерация по *E. coli*) или 426–452 (нумерация по *M. tuberculosis*), связаны с устойчивостью МБТ к рифампицину [17]. Наиболее распространенной является мутация Ser→Leu в кодоне 531 гена *rpoB*, доминирующая как в России [2, 4, 14, 15, 19], так и в других странах [9, 12, 13,

16, 20]. Мутации в гене *katG*, кодирующем каталазу-пероксидазу, и в промоторной области гена *inhA*, кодирующего НАДН-зависимую еноил-редуктазу, связаны с устойчивостью МБТ к изониазиду [17]. При этом наличие мутации только в промоторной области гена *inhA* связано с устойчивостью низкого уровня (low-level resistance) к изониазиду.

В настоящее время в противотуберкулезных учреждениях для клинической лабораторной диагностики используются несколько наборов реагентов отечественного и зарубежного производства для выявления мутаций, связанных с устойчивостью МБТ к рифампицину, изониазиду: «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ООО «Синтол», Россия; РУ № ФСР 2010/07636), «ТБ-Биочип-1» (РУ № ФСР 2011/10088) и «ТБ-Тест» (НПФ «ИМБ-Биочип», Россия; РУ № РЗН 2014/1709), «Xpert® MTB/RIF» (РУ № ФСЗ 2009/05723) и «Xpert® MTB/RIF Ultra» (Cepheid, США; РУ № РЗН 2020/9929). У каждого из них есть свои преимущества, но также недостатки и ограничения (одно или несколько): высокий риск контаминации продуктами амплификации, ограниченный спектр выявляемых мутаций, трудоемкость, высокая стоимость, необходимость закупки дополнительного оборудования, сложность в организации потока исследований ввиду одновременного анализа ограниченного числа образцов. Поэтому важно разрабатывать новые усовершенствованные отечественные тест-системы, которые были бы лишены перечисленных выше недостатков и удобны для практического применения.

В ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России был разработан на основе одноэтапной мультиплексной ПЦР-РВ и зарегистрирован в качестве медицинского изделия для диагностики *in vitro* набор реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1», который позволяет выявлять широкий спектр мутаций в области RRDR и кодоне 572 гена *rpoB*, кодоне 315 гена *katG* и участке про-

моторной области гена *inhA* (а именно регуляторной области *fabG1-inhA*), связанных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду.

Цель исследования

Оценка эффективности использования в клинических испытаниях нового набора реагентов (НР) «АмплиТест® МБТ-Резист-1» на основе ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) в сравнении с аналогичным по назначению, зарегистрированным российским НР, по выявлению генетических маркеров резистентности *M. tuberculosis complex* (МБТ) к рифампицину (RIF) и изониазиду (INH) в образцах биологического материала человека и культурах МБТ.

Материалы и методы

В работе были исследованы 200 образцов ДНК из биологического материала пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России с туберкулезом легких и содержащих ДНК МБТ в концентрации не менее 1×10^3 ГЭ/мл и 100 образцов ДНК из культур МБТ. Образцы ДНК были выделены из следующих видов биологического материала: мокроты ($n=100$), жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ; $n=50$), биоптата (операционного материала; $n=50$).

Сбор нативных образцов для клинических испытаний от пациентов с туберкулезом легких осуществляли сотрудники ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в рамках проведения стандартного диагностического обследования.

Нативные образцы биологического материала подвергали предварительной обработке для деконтаминации и гомогенизации образцов с помощью реагента «BVL Mucorpre Kit» («BD», США; РУ № ФСЗ 2009/04403). Согласно инструкции по применению указанного реагента, проводилось центрифугирование с получением осадков, к которым затем добавляли инактивирующий реагент «Амплитуб-Преп» (ООО «Синтол», Россия; РУ № РЗН 2017/6634) для инактивации МБТ с сохранением целостности их ДНК для безопасной работы в открытой автоматизированной станции Tecan Freedom EVO 150. Образцы культур МБТ обрабатывали только реагентом «Амплитуб-Преп».

Из предобработанных образцов биологического материала или культур МБТ выделяли тотальную ДНК с помощью набора реагентов (НР) для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулезного комплекса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени «Амплитуб-РВ» (ООО «Синтол», Россия; РУ № ФСР 2010/07635) на автоматизированной станции Tecan Freedom EVO 150 («ТЕСАН», Швейцария; РУ № ФСЗ 2008/03047). Обнаружение и определение количества ДНК МБТ в выделенных

пробах ДНК проводили также с помощью НР «Амплитуб-РВ» согласно инструкции. Далее, согласно инструкции к «АмплиТест® МБТ-Резист-1», отбирали для исследования пробы ДНК с концентрацией ДНК МБТ не менее 20 копий/пробе (20 мкл) (по однокопийной мишени *regX*), что соответствовало концентрации не менее 1×10^3 геномных эквивалентов в 1 мл (ГЭ/мл).

Затем с помощью нового набора «АмплиТест® МБТ-Резист-1» и набора сравнения «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ООО «Синтол», Россия; РУ № ФСР 2010/07636) параллельно исследовали отобранные пробы ДНК на наличие мутаций в ДНК МБТ, связанных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду. В соответствии с принятым алгоритмом проведения клинических испытаний для регистрации нового медицинского изделия требуется использовать для сравнения зарегистрированный набор, близкий по назначению и методу к испытываемому. Ввиду того, что результаты сравнивали с результатами аналогичного по назначению набора реагентов на основе ПЦР, а не с результатами фенотипического (культурального) метода определения ЛЧ МБТ, вместо показателей диагностической чувствительности и специфичности нового набора реагентов определяли их аналоги – положительное и отрицательное соответствие результатов (с доверительной вероятностью 95%). Доверительные интервалы рассчитывали по методу Клоппера и Пирсона [8].

Испытуемые пробы для ПЦР были предварительно зашифрованы сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, не принимающими участия в постановке ПЦР и учете результатов.

ПЦР-исследование с новым набором реагентов проводили с использованием программы детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени: CFX96 («Bio-Rad», США; РУ № ФСЗ 2008/03399); Rotor-Gene 6000 («Corbett Research Pty Ltd.», Австралия; РУ № ФС 2006/1222); ДТ-прайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия; РУ № ФСР 2011/10229) с помощью специального программного обеспечения (ПО) для управления приборами для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также анализа полученных с приборов данных (РУ № РЗН 2019/8870), так и без него. Работа проводилась согласно инструкции к испытываемому набору «АмплиТест МБТ-Резист-1», руководству пользователя и методическим рекомендациям к специальному ПО.

ПЦР-анализ с помощью набора сравнения проводили согласно инструкции производителя с использованием амплификатора CFX96.

Секвенирование по Сэнгеру целевых локусов в дискордантных пробах ДНК МБТ осуществляли с помощью автоматической системы секвенирования Applied Biosystems 3500 Series Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США; РУ № ФСЗ 2010/07007).

Принцип тестирования образцов с помощью нового НР основывается на одновременной амплификации участков ДНК МБТ, включающих области расположения анализируемых мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду и ДНК внутреннего контрольного образца, и детекции целевых участков с помощью флуоресцентно-меченых олигонуклеотидных зондов (гибридизационно-флуоресцентной детекции) в режиме «реального времени».

Выявление мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину (в гене *rpoB*) и изониазиду (в гене *katG*, промоторной области гена *inhA*), для одного образца проводится в трех пробирках. В первых двух пробирках выявляются мутации в области RRDR гена *rpoB*, в третьей пробирке – мутации в кодоне 315 гена *katG*, участке промоторной области гена *inhA*, кодоне 572 гена *rpoB* и осуществляется детекция ВКО. Результаты амплификации анализируемых фрагментов генов, а также ДНК ВКО для каждой реакционной смеси регистрируются по четырем различным каналам флуоресцентной детекции, схема детекции и анализа результатов согласно инструкции к НР представлена в табл. 1.

Таблица 1. Анализ результатов в соответствии со схемой детекции целевых мишеней по каналам для флуорофоров

Table 1. Analysis of the results in accordance with the scheme for detecting target targets through channels for fluorophores

Канал для флуорофора	FAM	JOE	ROX	Cy5
Наименование ПЦР-смеси-FL	Детектируемая ДНК-мишень (область амплификации)			
МБТ-Р № 1	область RRDR гена <i>rpoB</i> (область кодона 531) (диного типа)	область RRDR гена <i>rpoB</i> (область кодона 516) (диного типа)	мутация S531L в области RRDR гена <i>rpoB</i>	область RRDR гена <i>rpoB</i> (область кодона 526) (диного типа)
МБТ-Р № 2	область RRDR гена <i>rpoB</i> (область кодона 510) (диного типа)	область RRDR гена <i>rpoB</i> (область кодона 513) (диного типа)	область RRDR гена <i>rpoB</i> (область кодона 522) (диного типа)	область RRDR гена <i>rpoB</i> (область кодона 533) (диного типа)
МБТ-Р № 3	участок гена <i>katG</i> (область кодона 315) (диного типа)	участок гена <i>rpoB</i> вне RRDR (область кодона 572) (диного типа)	ДНК ВКО (искусственная синтезированная последовательность)	участок промоторной области гена <i>inhA</i> (диного типа)

Согласно процедуре, проведение анализа НР «АмплиТест® МБТ-Резист-1» применяется после того, как проведена предобработка (деконтаминация, гомогенизация и инактивация) нативных образцов биологического материала, из них выделена тотальная ДНК, в пробе выявлена ДНК МБТ, проведен отбор образцов с концентрацией ДНК МБТ не менее 1×10^3 ГЭ/мл (предел детекции данного

НР). Для выделения тотальной ДНК и обнаружения в ней ДНК МБТ рекомендуется использовать любой зарегистрированный на территории РФ набор реагентов для выделения и обнаружения ДНК МБТ, например, «РеалБест ДНК МБТС» (АО «Вектор-Бест», Россия), «Амплитуб-РВ» (ООО «Синтол», Россия) или «АмплиСене® МТС-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). При проведении данных клинических испытаний был использован НР «Амплитуб-РВ». Критерии пригодности проб ДНК для анализа с помощью нового НР включают либо определение концентрации ДНК МБТ (при использовании НР для количественного определения), либо сравнение значения порогового цикла *Ct* образца по каналу для детекции ДНК МБТ с *Ct* положительного контрольного образца (при использовании НР для качественного определения).

Для выявления мутаций в новом НР используются LNA-модифицированные олигонуклеотидные зонды, комплементарные ДНК МБТ без мутаций (ДНК МБТ «дикого типа»), за исключением одного дополнительного зонда, выявляющего мутацию S531L в гене *rpoB*. При использовании указанного подхода отсутствие нарастания флуоресценции на графике (отсутствие порогового цикла (*Ct*) в таблице результатов) означает наличие мутации на участке гибридизации зонда, комплементарного ДНК МБТ дикого типа. Используемые олигонуклеотидные зонды охватывают всю область RRDR гена *rpoB*, область кодона 572 гена *rpoB*, область кодона 315 гена *katG* и участок промоторной области гена *inhA* (включающий позиции -8 и -15).

Такой подход позволяет выявлять максимальный спектр целевых мутаций, в первую очередь в области RRDR гена *rpoB*, он реализован в тестах «Xpert® MTB/RIF» и «Xpert® MTB/RIF Ultra» (Cepheid, США) [10, 7]. В 2021 г. ВОЗ опубликовала каталог мутаций, в котором используется экспертное правило: любую несинонимичную замену в области RRDR гена *rpoB* нужно считать связанной с устойчивостью МБТ к рифампицину [6], поэтому важно выявлять как можно больший спектр мутаций. Ранее (перед проведением клинических испытаний) с использованием панели созданных нами контрольных образцов с различными мутациями, представляющих собой клонированные в плазмидный вектор pGEM-T участки целевых генов, была показана способность нового набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1» эффективно выявлять 40 мутаций, в том числе 32 мутации в гене *rpoB*, 3 мутации в гене *katG* (кодон 315) и 5 мутаций в промоторной области гена *inhA* (данные не опубликованы).

Использование ВКО позволяет контролировать эффективность ПЦР, а именно отсутствие значимого ингибирования реакции амплификации.

Анализ с помощью нового НР «АмплиТест® МБТ-Резист-1» проводится в формате одноэтапной мультиплексной ПЦР-РВ, поэтому риск контаминации

продуктами амплификации для него сведен к минимуму. В дополнение к этому данный набор реагентов содержит систему защиты от контаминации ампликонами за счет применения термолабильного фермента урацил-ДНК-гликозилазы (УДГ, UDG) и дезоксиуридинтрифосфата.

Несмотря на отсутствие детекции ВКО в первых двух пробирках, их правильная работа контролируется с помощью алгоритма интерпретации результатов, а именно: если пользователь забыл добавить образец ДНК МБТ в пробирку 1 или (и) 2, то будут отсутствовать флуоресцентные сигналы по всем четырем каналам детекции мишеней для этой пробирки (пробирок) – такие результаты в отношении выявления мутаций, связанных с устойчивостью к RIF, интерпретируются как «Ошибка»; если по какой-то причине плохо прошло выделение ДНК, то есть наблюдается ингибирование ПЦР, то какие-то графики флуоресценции для образца могут пересекать пороговую линию, а другие нет, но при этом имеющиеся значения *Ct* будут выше граничных – такой результат интерпретируется как «Недостаточно ДНК МБТ для анализа». Таким образом, в обоих случаях ложноположительного результата выявления мутаций в анализируемом образце ДНК МБТ быть не может.

При использовании нового НР «АмплиТест® МБТ-Резист-1» и специального ПО происходит автоматический анализ и интерпретация результатов, которые выдаются как в кратком общем виде (рис. 1), так и в более подробном, где для каждого образца в таблице по каждому каналу детекции указаны

значения *Ct* и можно посмотреть графики флуоресценции. Пользователю необходимо только выбрать методику в ПО, серию реагентов, внести названия и расположение образцов в реакционном модуле амплификатора, все остальное делается автоматически. Время анализа образцов от запуска амплификатора до получения результатов с помощью специального ПО составляет около 90 минут. Возможна интерпретация результатов и «вручную», если не используется специальное ПО. В любом случае результаты выявления мутаций, связанных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду, выдаются в формате «Обнаружено» или «Не обнаружено», и только в случае выявления мутации S531L в гене *rpoB* в комментарии в ПО указывается, что выявлена именно эта мутация. Также предусмотрены варианты результатов «Ошибка», «Невалидный» и «Недостаточно ДНК МБТ для анализа».

В основе набора сравнения «Амплитуб-РВ» (ООО «Синтол», Россия) лежит метод двухэтапной мультиконкурентной аллель-специфичной ПЦР-РВ, который позволяет выявлять 17 определенных мутаций: 11 мутаций в гене *rpoB* (кодоны 531, 526, 516, 533), связанных с устойчивостью МБТ к рифампицину; 3 мутации в кодоне 315 гена *katG* и 3 мутации в промоторной области гена *inhA*, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду. Один образец анализируется в одном стрипе из 8 пробирок, таким образом, за один запуск на 96-луночном амплификаторе можно проанализировать 10 образцов и положительный контрольный образец.

Классификатор образца	Методика	Результаты	Статус
57a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Не обнаружено Не обнаружено
51a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружена мутация S531L в гене rpoB
58a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружена мутация S531L в гене rpoB
67a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружена мутация S531L в гене rpoB
90a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Не обнаружено Не обнаружено
52a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружена мутация S531L в гене rpoB
60a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружено
91a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружено
99a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Не обнаружено Не обнаружено
53a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружена мутация S531L в гене rpoB
61a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружены мутации, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду в промоторной области гена inhA
92a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Не обнаружено Не обнаружено
100a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Не обнаружено Не обнаружено
54a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружена мутация S531L в гене rpoB
42a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину Мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду	Обнаружено Обнаружена мутация S531L в гене rpoB
64a	AmpliTest MBT-Resist-1 (DT 96) v.1	Мутации, связанные с устойчивостью к рифампицину	Не обнаружено

Рис. 1. Пример выдачи результатов при использовании специального ПО для автоматического учета результатов анализа с помощью набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1»

Fig. 1. The example of output of results when using special software for automatic accounting of analysis results using the set of reagents of AmpliTest® MBT-Resist-1

Таблица 2. Обобщенные результаты тестирования нового набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1» и набора сравнения «Амплитуб-МЛУ-РВ»

Table 2. Generalized test results of the new kit of reagents of AmpliTest® MBT-Resist-I and the comparison kit of Amplitube-MDR-RV

Вид исследуемого материала	Количество исследованных проб	ПТП	Результаты применения набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1»	Результаты применения набора сравнения «Амплитуб-МЛУ-РВ»	
				Обнаружены мутации (положительные)	Не обнаружены мутации (отрицательные)
Проба ДНК, полученная экстракцией из образца биологического материала человека (мокроты, жБАЛ, биоптата (операционного материала))	200	Рифампицин	Обнаружены мутации (положительные)	99 ^a	0 ^c
			Не обнаружены мутации (отрицательные)	0 ^b	101 ^d
		Изониазид	Обнаружены мутации (положительные)	122	0
			Не обнаружены мутации (отрицательные)	0	78
Проба ДНК, полученная экстракцией из образца культуры микобактерий туберкулеза	100	Рифампицин	Обнаружены мутации (положительные)	50	0
			Не обнаружены мутации (отрицательные)	0	50
		Изониазид	Обнаружены мутации (положительные)	53	0
			Не обнаружены мутации (отрицательные)	0	47

Примечание: Положительное соответствие результатов = $a / (a+b)$, отрицательное соответствие результатов = $d / (c+d)$.

Результаты исследования

Клинические испытания нового набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1» были проведены сотрудниками в отделе лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ в период с 22 июля по 26 октября 2021 г.

Обобщенные результаты тестирования нового НР «АмплиТест® МБТ-Резист-1» и набора сравнения «Амплитуб-МЛУ-РВ» представлены в табл. 2. Поскольку материалом для анализа с помощью нового набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1» является уже выделенная ДНК (отобранная в определенной концентрации), а не нативный образец, положительное и отрицательное соответствие результатов двух наборов реагентов при выявлении мутаций, связанных с устойчивостью как к рифампицину, так и к изониазиду, было определено не для каждого вида биологического материала по отдельности, а суммарно для всех видов биологического материала человека и отдельно для культур МБТ, при этом для каждого ПТП отдельно, поэтому и обобщенные результаты тестирования представлены аналогичным образом (табл. 2).

Получено полное совпадение результатов при использовании нового НР и набора сравнения при анализе генетических маркеров резистентности МБТ как к рифампицину, так и к изониазиду, как для проб ДНК из биологического материала, так и проб ДНК культур МБТ. Дискордантных результатов не выявлено. Однако в двух пробах ДНК культур МБТ, наряду с мутацией Asp516Tyr в гене *rpoB*, с помощью нового НР «АмплиТест® МБТ-Резист-1» обнаружена еще одна мутация в области кодона 572 того же гена с помощью соответствующего зонда (комплементарного ДНК дикого типа), флуоресценция которого из-за на-

личия мутации не детектировалась по каналу HEX в ПЦР-смеси-FL МБТ-Р № 3. Однако эта мутация не входит в спектр мутаций, выявляемых набором сравнения, поэтому для подтверждения полученных результатов было проведено секвенирование по Сэнгеру фрагмента гена *rpoB* в этих двух пробах ДНК и так было доказано наличие мутации ATC→CTC (Phe→Leu) в кодоне 572 гена *rpoB* МБТ, которая не встречается в научной литературе. Вклад данной мутации в фенотипическую устойчивость МБТ к RIF в данном случае оценить однозначно не представляется возможным, поскольку мутация встретилась в пробах ДНК культур МБТ в сочетании со значимой мутацией в кодоне 516. Однако из результатов рентгеноструктурного анализа RRDR в комплексе с рифампицином известно, что аминокислота в позиции 572 РНК-полимеразы участвует в связывании рифампицина [5]. Кроме того, в Свазиленде (Южная Африка) были обнаружены фенотипически устойчивые к RIF штаммы МБТ, в которых была выявлена только одна мутация в гене *rpoB* – в кодоне 572 (кодон 491 в *M tuberculosis*) (Ile→Phe) [18]. В совокупности все эти данные позволяют предполагать, что и другие несинонимичные замены в кодоне 572 гена *rpoB* могут приводить к устойчивости МБТ к RIF вследствие иной конформации белка и ухудшения взаимодействия РНК-полимеразы с RIF.

На основе полученных данных были рассчитаны положительное и отрицательное соответствие результатов нового набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1» относительно набора сравнения «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ООО «Синтол» (табл. 3)). **Положительное соответствие результатов (ПЦР)** – доля образцов, содержащих ДНК МБТ, в которых с помощью нового НР обнаружены мутации, ассоциированные с устойчивостью МБТ к рифампицину или изониазиду, среди образцов с соответствующими мутациями, выявленными с помощью набора

Таблица 3. Итоговая таблица определения эффективности (положительного и отрицательного соответствия результатов) нового набора реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1» выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду

Table 3. The final table for determining the effectiveness (positive and negative concordance of results) of the new kit of reagents of AmpliTest® MBT-Resist-1 for detecting mutations associated with MTB resistance to rifampicin and isoniazid

Вид исследуемого материала (общее количество исследованных образцов)	Выявление мутаций, связанных с устойчивостью	Положительное соответствие результатов, % (95% ДИ)	Отрицательное соответствие результатов, % (95% ДИ)
Проба ДНК, полученная экстракцией из образца биологического материала человека (мокроты, жБАЛ, биоптата (операционного материала)) (N=200)	к рифампицину	100 (96,34–100)	100 (96,41–100)
	к изониазиду	100 (97,02–100)	100 (95,38–100)
Проба ДНК, полученная экстракцией из образца культуры микобактерий туберкулеза (N=100)	к рифампицину	100 (92,89–100)	100 (92,89–100)
	к изониазиду	100 (93,26–100)	100 (92,45–100)

сравнения. **Отрицательное соответствие результатов (ОСР)** – доля образцов, содержащих ДНК МБТ, в которых с помощью нового НР не обнаружены мутации, ассоциированные с устойчивостью МБТ

Таблица 4. Спектр мутаций в генах *rpoB*, *katG* и промоторной области гена *inhA*, связанных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду, в проанализированных образцах ДНК МБТ, полученных из биологического материала человека разного вида и культур МБТ

Table 4. The spectrum of mutations in the *rpoB*, *katG* genes and the promoter region of the *inhA* gene associated with MTB resistance to rifampicin and isoniazid in analyzed MTB DNA samples obtained from different human specimens and MTB cultures

ПТП	Мутация, связанная с устойчивостью МБТ к ПТП	Количество образцов			
		Вид исследуемого материала			
		ДНК МБТ из мокроты (n=100)	ДНК МБТ из БАЛ (n=50)	ДНК МБТ из биоптата (опер. материала) (n=50)	ДНК МБТ из культур МБТ (n=100)
Рифампицин	<i>rpoB</i> Ser531Leu	47	25	22	42
	<i>rpoB</i> His526Arg	1	0	0	0
	<i>rpoB</i> His526Tyr	0	0	1	0
	<i>rpoB</i> His526Leu	0	0	1	0
	<i>rpoB</i> His526Asn	0	0	0	3
	<i>rpoB</i> His526Asp	0	0	0	1
	<i>rpoB</i> Leu533Pro	2	0	0	0
	<i>rpoB</i> Asp516Tyr	0	0	0	2
	<i>rpoB</i> Asp516Tyr + Ile572Leu	0	0	0	2
	Всего образцов с мутацией	50	25	24	50
	Всего образцов без мутаций	50	25	26	50
Изониазид	<i>katG</i> Ser315Thr1	53	26	27	42
	<i>katG</i> Ser315Thr1 + <i>inhA</i> _p mut	5	3	2	10
	<i>inhA</i> _p mut	2	2	2	1
	Всего образцов с мутацией	60	31	31	53
	Всего образцов без мутаций	40	19	19	47

Примечание: «*inhA*_p mut» означает, что в образце ДНК МБТ присутствовала мутация в промоторной области гена *inhA*: C(-15)T или T(-8)A/C.

к рифампицину или изониазиду, среди образцов, не содержащих эти мутации, согласно результатам тестирования с помощью набора сравнения. В случае определения ПСР и ОСР выявления генетических маркеров резистентности МБТ к рифампицину подразумевается соответственно наличие или отсутствие мутации в гене *rpoB*. В случае определения ПСР выявления генетических маркеров резистентности МБТ к изониазиду подразумевается выявление мутаций в гене *katG* и (или) промоторе гена *inhA*. В случае определения ОСР для изониазида подразумевается отсутствие мутаций и в гене *katG*, и в промоторе гена *inhA*.

Таким образом, полученные показатели положительного и отрицательного соответствия результатов нового набора реагентов относительно набора сравнения при выявлении мутаций, связанных с устойчивостью МБТ как к рифампицину, так и к изониазиду, составили 100%, как для образцов ДНК МБТ из биологического материала, так и из культур МБТ.

Спектр выявленных мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду, в исследованных образцах ДНК МБТ представлен в табл. 4.

Согласно таблице 4 при тестировании проб ДНК МБТ, полученных из всех типов исследуемых образцов, наиболее распространенной мутацией в гене *rpoB*, связанной с устойчивостью к рифампицину,

являлась мутация Ser531Leu, что соответствует литературным данным по РФ [2, 4, 14, 15, 19]. В единичных образцах ДНК МБТ встречались различные варианты различных мутаций в кодонах 526 и 516. Среди мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, в подавляющем большинстве образцов ДНК МБТ была выявлена мутация Ser315Thr1 в гене *katG* в сочетании с промоторной областью гена *inhA* без мутаций.

Заключение

Новый набор реагентов для выявления мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к рифампицину и изониазиду методом полимеразной цепной реакции «АмплиТест® МБТ-Резист-1» производства ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, при проведении клинических испытаний показал высокую эффективность (положительное и отрицательное соответствие ре-

зультатов 100%) выявления генетических маркеров резистентности МБТ к RIF и INH в сравнении с набором реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ» при анализе 200 образцов ДНК из биологического материала разного вида и 100 культур МБТ.

Принцип действия, реализованный в новом наборе реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1», позволяет выявлять широкий спектр целевых мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину и изониазиду. Процедура анализа в формате одностадийной ПЦР позволяет сократить его длительность и трудоемкость, а также обеспечить высокий уровень безопасности в отношении контаминации продуктами амплификации.

Набор реагентов «АмплиТест® МБТ-Резист-1» зарегистрирован в РФ как медицинское изделие для диагностики *in vitro* (РУ № РЗН 2022/16720) и может служить эффективным инструментом для выявления мутаций, связанных с устойчивостью микобактерий туберкулеза к рифампицину и изониазиду.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022 г. – М.: 2022. URL: <http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16> [Дата обращения 15.06.2023]
2. Манаenkova E. B., Savin A. A. Опыт применения тест-системы «ТБ-Биочип» в Тамбовской области // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 2. – С. 59–62.
3. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация при инфекционных социально-значимых заболеваниях в Российской Федерации в период пандемии COVID-19 (презентация от 04.09.2020) URL: <https://may2020.rofconf.ru/uploads/presentation/nechaeva-o-b-epidemicheskaya-situatsiya-pri-infekcionnyh-socialno-znachimyh-zabolevaniyah-v-rossiyskoy-federacii-v-period-pandemii-covid-19.pdf> [Дата обращения 10.07.2023]
4. Afanashev M. V., Ikryannikova L. N., Il'ina E. N., Sidorenko S. V., Kuz'min A. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Chernousova L. N., Kamaev E. Yu., Skorniakov S. N., Kinsht V. N., Cherednichenko A. G., Govorun V. M. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Russian Federation // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2007. – Vol. 59. – P. 1057–1064.
5. Campbell E. A., Korzhveva N., Mustaev A., et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase // Cell. – 2001. – Vol. 104. – № 6. – P. 901–912.
6. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Chakravorty S., Simmons A. M., Rowneki M., Parmar H., Cao Y., Ryan J., Banada P. P., Deshpande S., Shenai S., Gall A., Glass J., Krieswirth B., Schumacher S. G., Nabeta P., Tukvadze N., Rodrigues C., Skrahina A., Tagliani E., Cirillo D. M., Davidow A., Denking C. M., Persing D., Kwiatkowski R., Jones M., Alland D. The new Xpert MTB/RIF Ultra: improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing // mBio. – 2017. – № 8. – P. e00812-17.
8. Clopper-Pearson Confidence Interval; Clopper C., Pearson E. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial // Biometrika. – Vol. 26. – № 4. – P. 404–413. doi:10.2307/2331986.
9. de Freitas F. A., Bernardo V., Gomgnimbou M. K., Sola C., Siqueira H. R., Pereira M. A., Fandinho F. C., Gomes H. M., Araújo M. E., Suffys P. N.,

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Moscow, 2022. Available: <http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16> Accessed: June 15, 2023
2. Manaenkova E. V., Savin A. A. Experience in using the TB-Biochip test system in Tambov Oblast. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2015, no. 2, pp. 59–62. (In Russ.)
3. Nechaeva O. B. *Epidemicheskaya situatsiya pri infektsionnykh sotsial'no-znachimyh zabolevaniyakh v Rossiyskoy Federatsii v period pandemii COVID-19*. [The epidemic situation of infectious socially important diseases in the Russian Federation during the COVID-19 pandemic]. (Presentation dated September 04, 2020) Available: <https://may2020.rofconf.ru/uploads/presentation/nechaeva-o-b-epidemicheskaya-situatsiya-pri-infekcionnyh-socialno-znachimyh-zabolevaniyah-v-rossiyskoy-federacii-v-period-pandemii-covid-19.pdf> Accessed: July 10, 2023
4. Afanashev M. V., Ikryannikova L. N., Il'ina E. N., Sidorenko S. V., Kuz'min A. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Chernousova L. N., Kamaev E. Yu., Skorniakov S. N., Kinsht V. N., Cherednichenko A. G., Govorun V. M. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Russian Federation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007, vol. 59, pp. 1057–1064.
5. Campbell E. A., Korzhveva N., Mustaev A. et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, 2001, vol. 104, no. 6, pp. 901–912.
6. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Chakravorty S., Simmons A. M., Rowneki M., Parmar H., Cao Y., Ryan J., Banada P. P., Deshpande S., Shenai S., Gall A., Glass J., Krieswirth B., Schumacher S. G., Nabeta P., Tukvadze N., Rodrigues C., Skrahina A., Tagliani E., Cirillo D. M., Davidow A., Denking C. M., Persing D., Kwiatkowski R., Jones M., Alland D. The new Xpert MTB/RIF Ultra: improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing. *mBio*, 2017, no. 8, pp. e00812-17.
8. Clopper-Pearson Confidence Interval; Clopper C., Pearson E. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, vol. 26, no. 4, pp. 404–413. doi:10.2307/2331986.
9. de Freitas F. A., Bernardo V., Gomgnimbou M. K., Sola C., Siqueira H. R., Pereira M. A., Fandinho F. C., Gomes H. M., Araújo M. E., Suffys P. N.,

- Marques E. A., Albano R. M. Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective *katG* and *rpoB* mutation profile analysis in isolates from a reference center in Brazil // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 8. – P. e104100.
10. El-Hajj H. H., Marras S. A., et al. Detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in a single tube with molecular beacons // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – № 11. – P. 4131–4137.
11. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. – 208 p.
12. Herrera L., Jiménez S., Valverde A., García-Aranda M. A., Sáez-Nieto J. A. Molecular analysis of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Spain (1996–2001). Description of new mutations in the *rpoB* gene and review of the literature // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2003. – Vol. 21. – № 5. – P. 403–408.
13. Hillemann D., Weizenegger M., Kubica T., Richter E., Niemann S. Use of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43. – № 8. – P. 3699–3703.
14. Lipin M. Y., Stepanshina V. N., Shemyakin I. G., Shinnick T. M. Association of specific mutations in *katG*, *rpoB*, *rpsL* and *rrs* genes with spoligotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Russia // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2007. – Vol. 13. – № 6. – P. 620–626.
15. Mokrousov I., Filliol I., Legrand E., Sola C., Otten T., Vyshnevskaya E., Limeschenko E., Vyshnevskiy B., Narvskaya O., Rastogi N. Molecular characterization of multiple-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from northwestern Russia and analysis of rifampin resistance using RNA/RNA mismatch analysis as compared to the line probe assay and sequencing of the *rpoB* gene // *Res. Microbiol.* – 2002. – Vol. 153. – № 4. – P. 213–219.
16. Sajduda A., Brzostek A., Popławska M., Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z., Niemann S., Dziadek J., Hillemann D. Molecular characterization of rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Poland // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42. – № 6. – P. 2425–2431.
17. Ramaswamy S. V., Reich R., Dou S.-J., Jasperse L., Pan X., Wanger A., et al. Single nucleotide polymorphisms in genes associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1241–1250.
18. Sanchez-Padilla E., Merker M., Jochims F., Dlamini T., et al. Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1181–1182.
19. Toungousova O. S., Sandven P., Mariandyshv A. O., Nizovtseva N. I., Bjune G., Caugant D. A. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – № 6. – P. 1930–1937.
20. Zhao L. L., Chen Y., Liu H. C. etc. Molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – № 4. – P. 1997–2005.
- Marques E. A., Albano R. M. Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective *katG* and *rpoB* mutation profile analysis in isolates from a reference center in Brazil. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 8, pp. e104100.
10. El-Hajj H. H., Marras S. A. et al. Detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in a single tube with molecular beacons. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, no. 11, pp. 4131–4137.
11. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020. 208 p.
12. Herrera L., Jiménez S., Valverde A., García-Aranda M. A., Sáez-Nieto J. A. Molecular analysis of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Spain (1996–2001). Description of new mutations in the *rpoB* gene and review of the literature. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2003, vol. 21, no. 5, pp. 403–408.
13. Hillemann D., Weizenegger M., Kubica T., Richter E., Niemann S. Use of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 8, pp. 3699–3703.
14. Lipin M. Y., Stepanshina V. N., Shemyakin I. G., Shinnick T. M. Association of specific mutations in *katG*, *rpoB*, *rpsL* and *rrs* genes with spoligotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Russia. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2007, vol. 13, no. 6, pp. 620–626.
15. Mokrousov I., Filliol I., Legrand E., Sola C., Otten T., Vyshnevskaya E., Limeschenko E., Vyshnevskiy B., Narvskaya O., Rastogi N. Molecular characterization of multiple-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from northwestern Russia and analysis of rifampin resistance using RNA/RNA mismatch analysis as compared to the line probe assay and sequencing of the *rpoB* gene. *Res. Microbiol.*, 2002, vol. 153, no. 4, pp. 213–219.
16. Sajduda A., Brzostek A., Popławska M., Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z., Niemann S., Dziadek J., Hillemann D. Molecular characterization of rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Poland. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 6, pp. 2425–2431.
17. Ramaswamy S. V., Reich R., Dou S.-J., Jasperse L., Pan X., Wanger A. et al. Single nucleotide polymorphisms in genes associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, vol. 47, pp. 1241–1250.
18. Sanchez-Padilla E., Merker M., Jochims F., Dlamini T. et al. Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 1181–1182.
19. Toungousova O. S., Sandven P., Mariandyshv A. O., Nizovtseva N. I., Bjune G., Caugant D. A. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, vol. 40, no. 6, pp. 1930–1937.
20. Zhao L. L., Chen Y., Liu H. C. etc. Molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 4, pp. 1997–2005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центр стратегического планирования
и управления медико-биологическими рисками здоровью»
ФМБА России
119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1
Тел.: +7 (495) 540-61-75, доб. 3032

Миколович Юлия Львовна

Кандидат химических наук, научный сотрудник
лаборатории разработки новых методов молекулярной
диагностики заболеваний человека
E-mail: YuMikulovich@cspfmbaru

Савочкина Юлия Анатольевна

Кандидат биологических наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории разработки новых методов
молекулярной диагностики заболеваний человека
E-mail: YSavochkina@cspfmbaru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Center for Strategic Planning and Management
of Biomedical Health Risks, Russian Federal Medical
Biological Agency
10, Bd. 1, Pogodinskaya St., Russia Moscow, 119121
Phone: +7 (495) 540-61-75, ext. 3032

Yulia L. Mikulovich

Candidate of Chemical Sciences, Researcher,
Laboratory for Development of New Methods
for Molecular Diagnosis of Human Diseases
Email: YuMikulovich@cspfmbaru

Yulia A. Savochkina

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,
Laboratory for Development of New Methods
for Molecular Diagnosis of Human Diseases
Email: YSavochkina@cspfmbaru

Зайцева Анастасия Игоревна

*Лаборант-исследователь лаборатории разработки
новых методов молекулярной диагностики
заболеваний человека*
E-mail: AZaytseva@cspfmmba.ru

Шипулин Герман Александрович

*Кандидат медицинских наук,
директор Центра постгеномных технологий*
Тел.: +7 (495) 540-61-77, доб. 1019
E-mail: Shipulin@cspfmmba.ru

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ*
127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Панова Анна Евгеньевна

*Кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией
микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических
методов исследования*
Тел.: +7(495) 631-15-15, доб. 4001
E-mail: PanovaAE@nmrc.ru

Винокуров Анатолий Сергеевич

*Младший научный сотрудник лаборатории микробиологии,
вирусологии и молекулярно-биологических методов
исследования*
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 4021
E-mail: VinokurovAS@nmrc.ru

Anastasia I. Zaytseva

*Laboratory Researcher, Laboratory for Development
of New Methods for Molecular Diagnosis
of Human Diseases*
Email: AZaytseva@cspfmmba.ru

German A. Shipulin

*Candidate of Medical Sciences, Director of Center
for Postgenomic Technologies*
Phone: +7 (495) 540-61-77, ext. 1019
Email: Shipulin@cspfmmba.ru

*National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health*
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, Russia, 127473

Anna E. Panova

*Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
of Microbiology, Virology and Molecular Biological
Research Methods*
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 4001
Email: PanovaAE@nmrc.ru

Anatoliy S. Vinokurov

*Junior Researcher of Laboratory
of Microbiology, Virology and Molecular Biological
Research Methods*
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 4021
Email: VinokurovAS@nmrc.ru

Поступила 20.02.2023

Submitted as of 20.02.2023

ЖУРНАЛ ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

**ЖУРНАЛ
ИНДЕКСИРУЕТСЯ
В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ
БАЗЕ ДАННЫХ
Scopus**

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

1923-1931 гг.

«Вопросы туберкулёза»

1932-1935 гг.

«Борьба с туберкулёзом»

1936-2003 гг.

«Проблемы туберкулёза»

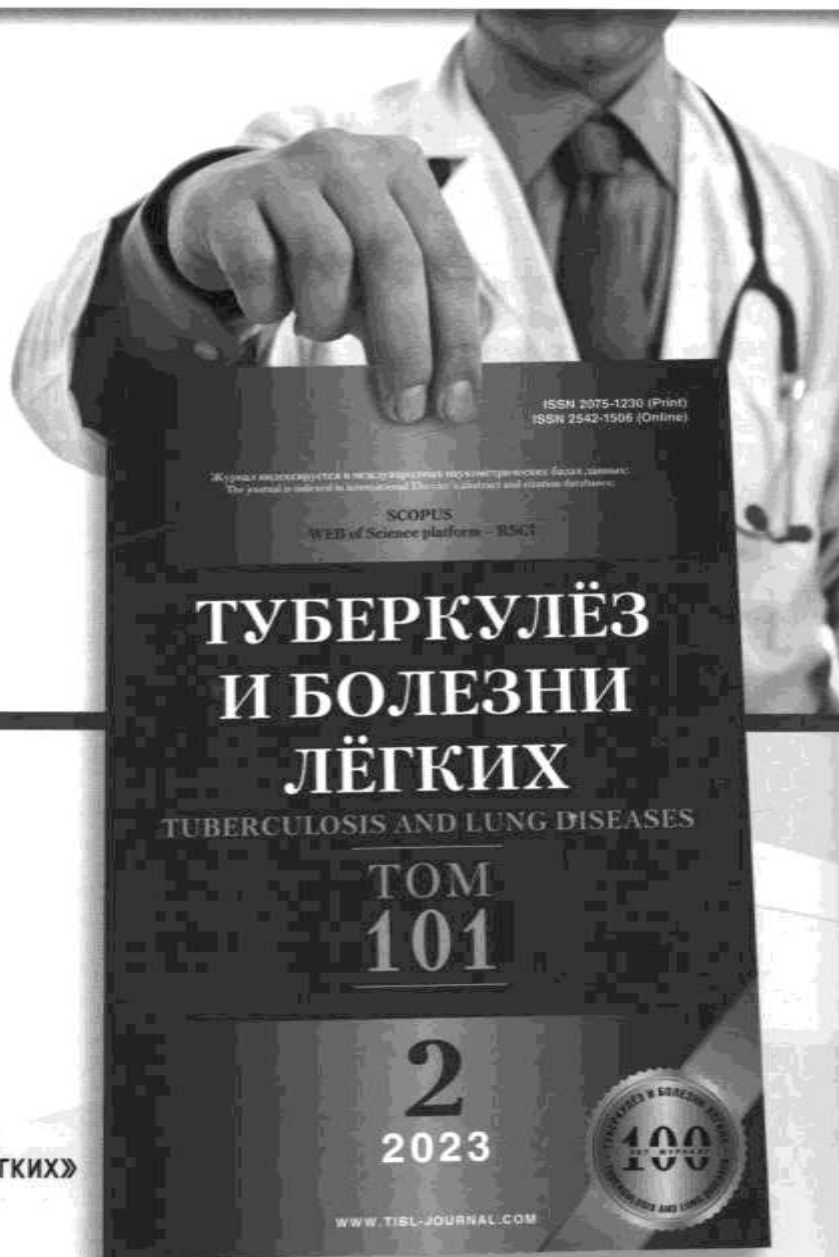
2003-06.2009 г.

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких»

с 07.2009 г.

журнал выходит под названием

«Туберкулёз и болезни лёгких»



ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО

через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07



Иммуногистохимическая и ультраструктурная визуализация коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких, лимфатических узлов и почек умерших пациентов

А. А. ОДИЛОВ¹, А. В. ВОЛКОВ¹, А. О. АБДУЛЛАЕВ², А. К. ШАДМАНОВ², А. Б. СУДАРИКОВ²,
И. И. БАБИЧЕНКО¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва, РФ

³ Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: иммуногистохимическая и электронно-микроскопическая визуализация коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких, лимфатических узлов и почек пациентов, умерших от COVID-19.

Материалы и методы. Для иммуногистохимических исследований в качестве материала использованы срезы фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей легких, лимфатических узлов и почек пациентов, умерших от COVID-19. Количественная оценка уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 проведена с использованием оригинального способа кПЦР РВ и рассчитана по формуле: число копий SARS-CoV-2/число копий ABL1 × 100, выражена отношением истинного числа копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий кДНК гена ABL1. Для морфологических исследований взяты нативные образцы тканей легких, лимфатических узлов и почек.

Результаты. При иммуногистохимическом и электронно-микроскопическом исследовании частицы коронавируса SARS-CoV-2 были обнаружены в цитоплазме эндотелиальных клеток аэрогематического барьера легких, сосудистого клубочка почек, в цитоплазме макрофагов лимфатического узла, а также в цитоплазме лимфоцитов в просвете капилляров легких.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, кПЦР РВ, иммуногистохимия, электронная микроскопия.

Для цитирования: Одилов А. А., Волков А. В., Абдуллаев А. О., Шадманов А. К., Судариков А. Б., Бабиченко И. И. Иммуногистохимическая и ультраструктурная визуализация коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких, лимфатических узлов и почек умерших пациентов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 57–65. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-57-65>

Immunohistochemical and Ultrastructural Imaging of the SARS-CoV-2 Coronavirus in Lung, Lymph Node, and Kidney Tissues of Deceased Patients

A. A. ODILOV¹, A. V. VOLKOV¹, A. O. ABDULLAEV², A. K. SHADMANOV², A. B. SUDARIKOV²,
I. I. BABICHENKO¹

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Hematology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan Republic

ABSTRACT

The objective: immunohistochemical and electron microscopic imaging of the SARS-CoV-2 coronavirus in lung, lymph nodes and kidney tissues of patients who died of COVID-19.

Subjects and Methods. For immunohistochemical tests, specimens of sections of formalin-fixed and paraffin-embedded tissues of the lungs, lymph nodes and kidneys of patients who died from COVID-19 were used. Quantitative assessment of the SARS-CoV-2 viral load level was carried by the original RT qPCR and calculated by the formula: SARS-CoV-2 copy number/ABL1 × 100 copies, expressed as the ratio of the true number of SARS-CoV-2 cDNA copies per 100 copies cDNA of the ABL1 gene. For morphological tests, samples of native lung, lymph node and kidney tissues were taken.

Results. Immunohistochemical and electron microscopic tests revealed particles of the SARS-CoV-2 coronavirus in the cytoplasm of endothelial cells of air-blood barrier of the lungs, the vascular glomerulus of the kidneys, in the cytoplasm of macrophages of the lymph node, and also in cytoplasm of lymphocytes in the lumen of lung capillaries.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, RT qPCR, immunohistochemistry, electron microscopy.

For citations: Odilov A. A., Volkov A. V., Abdullaev A. O., Shadmanov A. K., Sudarikov A. B., Babichenko I. I. Immunohistochemical and ultrastructural imaging of the SARS-CoV-2 coronavirus in lung, lymph node, and kidney tissues of deceased patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 57–65 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-57-65>

Для корреспонденции:
Одилов Акмалжон Адхамжонович
E-mail: a.odilov.tma@gmail.com

Correspondence:
Akmalzhan A. Odilov
Email: a.odilov.tma@gmail.com

Введение

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) широко используется при изучении морфологии различных вирусов и инициированных ими ультраструктурных нарушений тканей различных органов [8]. Классификация вирусов строится на основе изучения их ультраструктурной морфологии при помощи ТЭМ [2].

Коронавирусы впервые были визуализированы с помощью ТЭМ June D. Almeida J. D. et al. в 1967 году [3], а название свое получили благодаря S-белкам, имеющимся на поверхности вируса, которые в электронных микрофотографиях напоминают солнечную корону [6].

Многочисленные ТЭМ-исследования, проведенные на культурах клеток, инфицированных SARS-CoV-2, позволили описать морфологию этого коронавируса. Согласно этим исследованиям, SARS-CoV-2 представляет собой частицу сферической формы диаметром 60–140 нм. Наружная поверхность вирусной оболочки покрыта «шипами» длиной до 23 нм, представляющими собой S-белок, необходимый для взаимодействия с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Внутри коронавирусной частицы в виде множественных мелкогранулярных структур диаметром 12 нм определяется электронно-плотный NC белок [4, 11].

В настоящее время опубликовано большое число работ, посвященных электронно-микроскопической визуализации частиц коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких [5, 16], верхних дыхательных путей [17], сердца [19], почек, печени [22], кожи [7], кишечника [5], плаценты [18] пациентов с COVID-19. По данным ТЭМ, SARS-CoV-2 обладает тропизмом к следующим клеткам: эпителиоцитам слизистой оболочки трахеи, альвеолоцитам I и II типа, энтероцитам кишечника [5], эпителиальным клеткам канальцев и подоцитам почек, кардиомиоцитам [19], а также к эндотелиальным клеткам кровеносных сосудов различных органов.

При этом среди специалистов, занимающихся электронно-микроскопической визуализацией SARS-CoV-2, имеются некоторые разногласия [12, 13], которые, вероятно, могли быть вызваны сложностью электронно-микроскопической идентификации частиц SARS-CoV-2. В аутопсийном материале наряду с вирус-ассоциированными субклеточными изменениями присутствуют признаки посмертной аутолитической деструкции, вследствие чего получается стертая ультраструктурная картина [9, 14], отличная от описанной при исследованиях на культурах клеток.

Цель исследования

ТЭМ-визуализация коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких и других органов у пациентов, умерших от COVID-19.

Материалы и методы

Для исследования использованы фиксированные в формалине и заключенные в парафин образцы тканей головного мозга, легких, сердца, печени, селезенки, почек и трахеобронхиальных лимфатических узлов 2 пациентов, умерших от COVID-19. Согласно 9-й версии Российских временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 26.10.2020, действовавшим на момент проведения исследования, образцы тканей после фиксации в 10-процентном нейтральном забуференном растворе формалина в течение не менее 24 часов считаются биологически безопасными. Исследование было одобрено местным Медицинским этическим комитетом (протокол № 28/2021) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 2013 года.

Выделение РНК осуществлено из 10–12 срезов толщиной 3–10 мкм из FFPE блока тканей (FFPE – фиксированные в формалине парафинизированные образцы) головного мозга, легких, сердца, почек, печени, селезенки и лимфатических узлов и выполнено с использованием набора реагентов для выделения РНК из парафинизированных тканей PureLink™ FFPE («ThermoFisherScientific», США) и innuPREP 578FFPE total RNA Kit («AnalytikJena GmbH», Германия) согласно инструкции производителя. Для получения комплементарной ДНК (кДНК) в объеме 20 мкл проведена реакция обратной транскрипции с использованием 10 мкл раствора РНК и набора реагентов «Реверта-L» («Интерлабсервис», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Количественная мультиплексная ПЦР в режиме реального времени (ПЦР РВ) и способ расчета вирусной нагрузки (ВН) SARS-CoV-2 относительно кривых серийных разведений плазмидного вектора pGEM®-Teasy (Promega, USA) с ORF1ab-участком кДНК SARS-CoV-2 и человеческой мРНК гена ABL1 были описаны ранее в работе Abdullaev A., Odilov A., Ershler M. et al. Viral Load and Patterns of SARS-CoV-2 Dissemination to the Lungs, Mediastinal Lymph Nodes, and Spleen of Patients with COVID-19 Associated Lymphopenia // Viruses. – 2021. – № 7 (13).

Для иммуногистохимического исследования из блоков, приготовленных для гистологического исследования, были сделаны серийные срезы толщиной 3 мкм и смонтированы на стекла, покрытые поли-L-лизинном. Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием первичных коммерческих моноклональных антител (МкАТ) против S- (spike) белков SARS-CoV-2 (клон 1A9) производства GeneTex, Inc. (США) посредством усиления сигнала через мультимерную систему детекции BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Inc. Innovation Park Drive Tucson, AZ, USA).

Для ТЭМ-исследования нативные образцы легких, лимфатических узлов и почек фиксировали при +4 в 4-процентном растворе глutarового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,2–7,4) и дофиксировали при +4 в 1% растворе тетраоксида осмия в течение 2–3 часов. После стандартной проводки в спиртах на стадии 70-процентного этанола образцы тканей контрастировали в уранилацетате в течение ночи, обезвоживали в ацетоне и заключали в эпон. Из заключенных в эпон тканевых блоков получали ультратонкие срезы, которые переносили на сеточки и подвергали дополнительному контрастированию уранилацетатом и цитратом свинца по Reynolds (1963). Срезы исследовали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEOL 1400.

Результаты исследования

Случай 24. Женщина, 76 лет. Поступила в стационар с диагнозом: коронавирусная инфекция COVID-19 (U07.1), осложненная внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией. Через три дня была зафиксирована смерть пациентки от дыхательной недостаточности 2-й степени, отека легких и отека головного мозга.

Из кусочков ткани легких, сердца, почки, печени, селезенки и трахеобронхиального лимфатического узла были подготовлены срезы, выделена РНК, получена кДНК путем реакции обратной транскрипции и проведена кПЦР РВ, результаты которой представлены на рис. 1.

Истинные значения количества копий кДНК SARS-CoV-2 и ABL1 в образцах из передне-верхней и задне-нижней зоны левого и правого легких, сердца, почек, печени, селезенки и лимфатического узла пациента № 24 рассчитаны относительно стандартной кривой серийных разведений плазмидного вектора pGEM®-T Easy. Согласно формуле $NSARS-CoV-2/NABL1 \times 100$ уровень ВН SARS-CoV-2 составил в левом и правом легких 171 211, 17 787 и 21752, 426116 копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1 соответственно. Средняя ВН была равна 159216 кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1. Уровень ВН SARS-CoV-2 в сердце составил 2418, в почке – 1291, в печени – 0, в селезенке – 551, в лимфатическом узле – 11586 копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1.

Случай 26. Женщина, 93 года. Была доставлена в стационар по экстренным показаниям и в связи с тяжестью состояния госпитализирована в ОРИТ с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19 (U07.1), осложненная внебольничной субтотальной двусторонней пневмонией». Через 7 дней была зафиксирована смерть пациентки от осложнений основного заболевания: субтотальной двусторонней полисегментарной пневмонии с геморрагическим компонентом, ишемического инфаркта правого полушария головного мозга, выраженного отека головного мозга и легких.

Из кусочков ткани легких, сердца, почки, печени, селезенки и трахеобронхиального лимфатического узла были подготовлены срезы, выделена РНК, по-

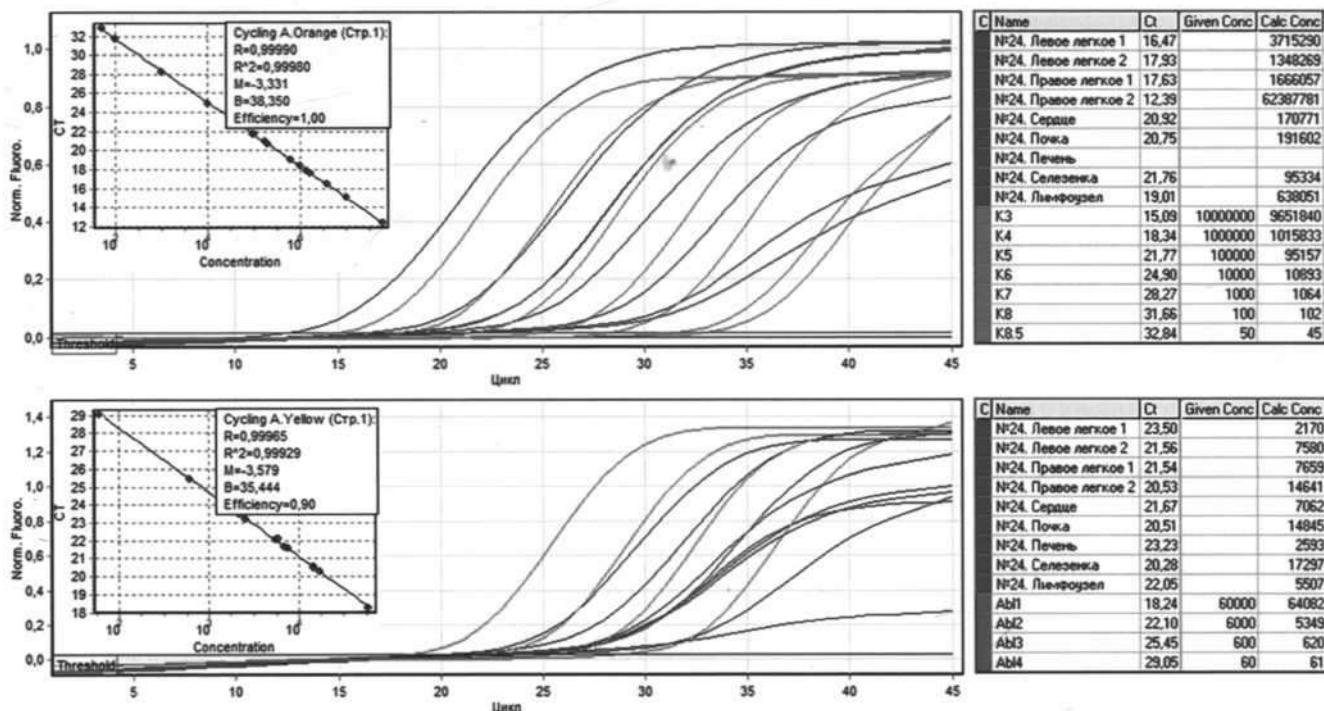


Рис. 1. Значения пороговых циклов (Ct), концентрации серийных разведений плазмид pGEM®-T Easy, значения количества копий кДНК SARS-CoV-2 (A) и ABL1 (B), а также графические кривые кПЦР РВ пациента № 24
Fig. 1. Threshold cycle (Ct) values, concentration of serial dilutions of pGEM®-T Easy plasmids, SARS-CoV-2 (A) and ABL1 (B) cDNA copies, and RT qPCR curves of Patient 24

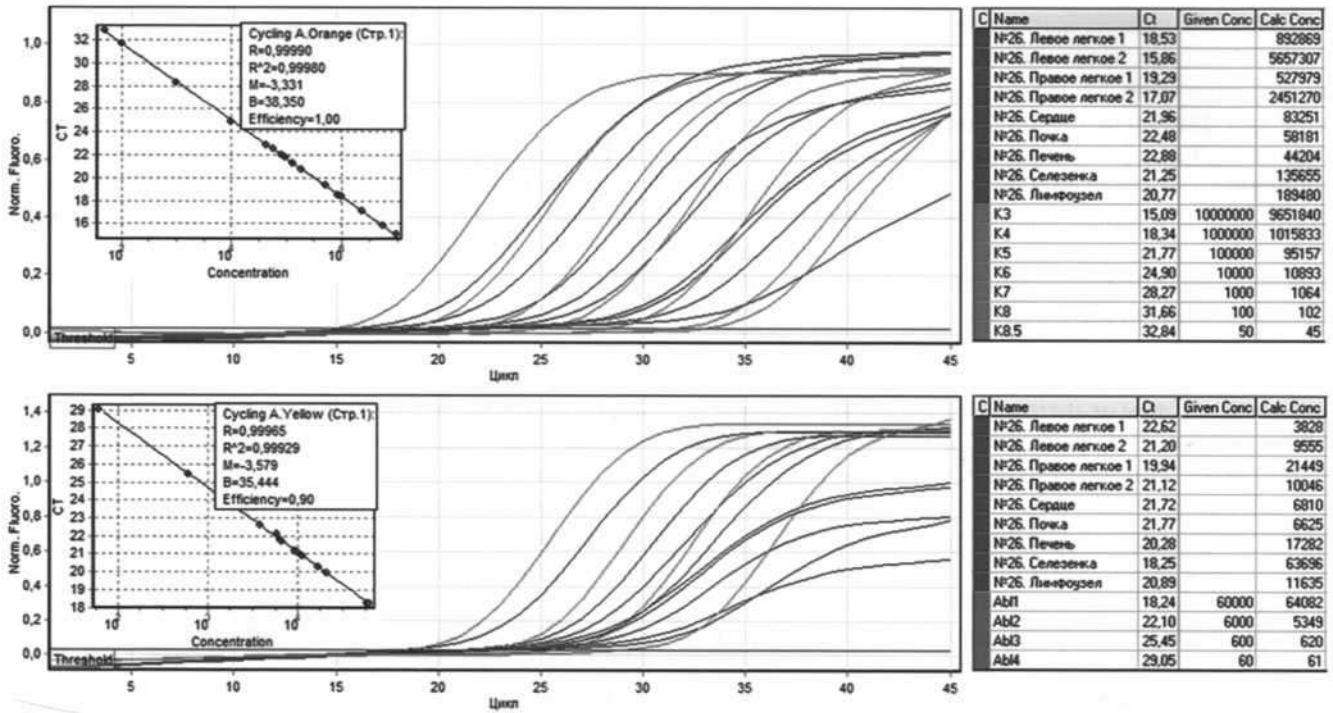


Рис. 2. Значения пороговых циклов (Ct), концентрации серийных разведений плазмид pGEM®-T Easy, значения количества копий кДНК SARS-CoV-2 (A) и ABL1 (B), а также графические кривые кПЦР PB пациента № 26. Истинные значения количества копий кДНК SARS-CoV-2 и ABL1 в образцах из передне-верхней и задне-нижней зоны левого и правого легких, сердца, почек, печени, селезенки и лимфатического узла пациента № 26 рассчитаны относительно стандартной кривой серийных разведений плазмидного вектора pGEM®-T Easy. Согласно формуле $NSARS-CoV-2/NABL1 \times 100$ уровень ВН SARS-CoV-2 составил в левом и правом легких 23325, 59208 и 2462, 24400 копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1 соответственно. Средняя ВН была равна 27349 кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1. Уровень ВН SARS-CoV-2 в сердце составил 1222, в почке – 878, в печени – 256, в селезенке – 213, в лимфатическом узле – 1629 копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1

Fig. 2. Threshold cycle (Ct) values, concentration of serial dilutions of pGEM®-T Easy plasmids, SARS-CoV-2 (A) and ABL1 (B) cDNA copies, and RT qPCR curves of Patient 26. The true copy numbers of SARS-CoV-2 and ABL1 cDNA in samples from anterior-superior and posterior-inferior zones of the left and right lungs, heart, kidneys, liver, spleen and lymph node of Patient 26 were calculated relative to the standard curve of serial dilutions of the plasmid vector pGEM®-T Easy. According to the $NSARS-CoV-2/NABL1 \times 100$ formula, the SARS-CoV-2 VL level in the left and right lungs was 23325, 59208 and 2462, 24400 SARS-CoV-2 cDNA copies per 100 ABL1 copies, respectively. The mean VL was 27349 SARS-CoV-2 cDNA per 100 copies of ABL1. The level of VL of SARS-CoV-2 in the heart was 1222, in the kidney - 878, in the liver - 256, in the spleen - 213, and in the lymph node - 1629 SARS-CoV-2 cDNA copies per 100 copies of ABL1

лучена кДНК путем реакции обратной транскрипции и проведена кПЦР PB, результаты которой представлены на рис. 2.

При гистологическом исследовании в легких преобладали признаки экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). Обнаружены признаки внутриальвеолярного отека с фибрином в просвете альвеол, гиалиновые мембраны различной степени выраженности, выстилающие контуры альвеол, десквамация бронхиолярного и альвеолярного эпителия, единичные макрофаги и лимфоциты в полости альвеол (рис. 3А). Наблюдались полнокровие и сладжи в сосудах с очагами кровоизлияний (рис. 3В-С). Для мелких сосудов были характерны тромбозы и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 3Д).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) тканей легких с использованием МкАТ против S-белка SARS-CoV-2 выявило диффузное положительное окрашивание цитоплазмы альвео-

лоцитов, альвеолярных макрофагов и мультиядерных синцитиальных клеток, оно имелось в фокусах внутриальвеолярного отека (красные звездочки) и гиалиновых мембранах (рис. 4А-С). Иммунореактивность к анти-S МкАТ также обнаруживалась в единичных клетках частично десквамированного призматического эпителия бронхиол (рис. 4D). При ИГХ-исследовании ткани лимфатических узлов положительная реакция к анти-SARS-CoV-2 антителам была выявлена исключительно в клетках расширенных лимфоидных синусов (рис. 4Е). Иммунореактивность к анти-S SARS-CoV-2 МкАТ была также выявлена в клетках частично некротизированного канальцевого эпителия почек (рис. 4F).

Электронная микроскопия

При ТЭМ-исследовании ткани легких частицы коронавируса SARS-CoV-2 были обнаружены в цитоплазме эндотелиальной клетки участка аэрогема-

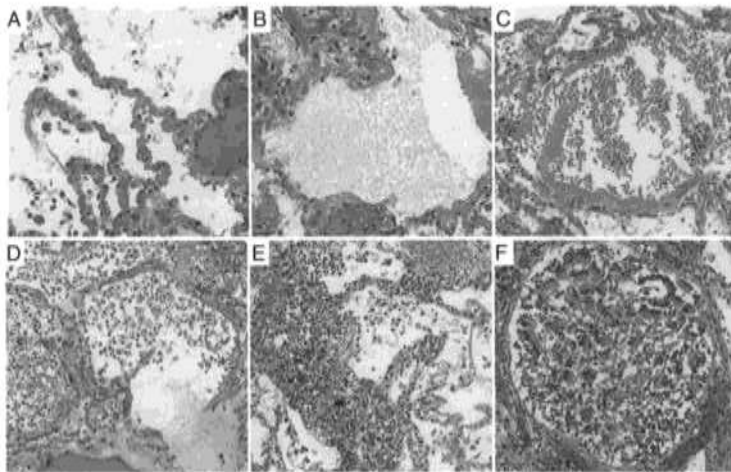


Рис. 3. Гистологическая картина легких с признаками экссудативной фазы ДАП. А. Полнокровие сосудов легких и стаз капилляров межальвеолярных перегородок, внутриальвеолярный клеточный детрит, $\times 300$; В. Внутриальвеолярный отек и гиалиновые мембраны, $\times 300$; С. Гиалиновые мембраны и внутриальвеолярные экстравазаты, $\times 200$; D. Полость альвеол заполнена клеточными элементами и белковым выпотом, $\times 200$; E. Межальвеолярные перегородки инфильтрированы лимфоцитами, $\times 200$; F. Просвет бронха заполнен десквамированным бронхиолярным эпителием, $\times 200$. Окраска гематоксилин-эозин

Fig. 3. Histological picture of the lungs with signs of the exudative phase of diffuse alveolar damage. A. Plethora of pulmonary vessels and stasis of capillaries of interalveolar septa, intraalveolar cellular detritus, $\times 300$; B. Intraalveolar edema and hyaline membranes, $\times 300$; C. Hyaline membranes and intraalveolar extravasates, $\times 200$; D. The cavity of the alveoli is filled with cellular elements and protein exudate, $\times 200$; E. Interalveolar septa are infiltrated with lymphocytes, $\times 200$; F. Bronchial lumen is filled with desquamated bronchiolar epithelium, $\times 200$. Staining with hematoxylin-eosin

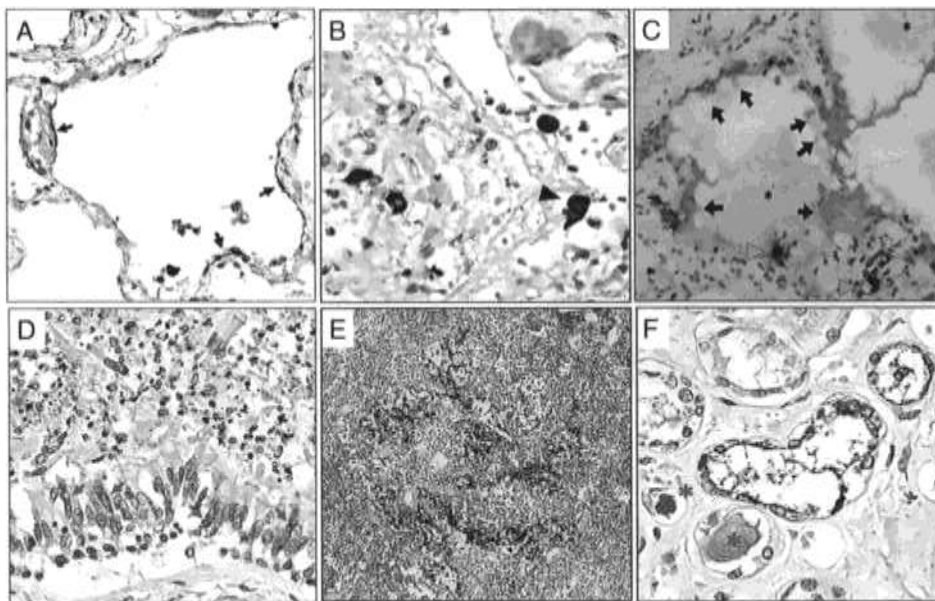


Рис. 4. Иммуно-реактивность к анти-SARS-CoV-2 антителам. А. Яркая положительная реакция в альвеолоцитах I типа с уплощенным ядром и тонкой цитоплазмой, выстилающих полость альвеол (черные стрелки), $\times 400$; В. Яркая положительная реакция в цитоплазме альвеолярных макрофагов (красные звездочки) и мультиядерной синцитиальной клетки (черный указатель), $\times 400$; С. Положительное окрашивание в фокусах

внутриальвеолярного отека (черная звездочка) и гиалиновых мембранах (стрелки), а также яркая положительная реакция в цитоплазме единичных крупных клеток (желтый указатель), $\times 100$; D. Слабая положительная реакция в цитоплазме единичных клеток цилиндрического эпителия бронхов (красные стрелки), а также отдельных элементов клеточного детрита, заполнившего просвет бронхов, $\times 400$; E. Положительная реакция в цитоплазме гиперплазированных гистиоцитов медуллярных лимфоидных синусов, $\times 100$; F. Положительное окрашивание клеток извитых канальцев почек и гомогенного белкового содержимого в просвете канальцев (красные звездочки), $\times 400$. Окраска ДАБ-гематоксилином Майера

Fig. 4. Immunoreactivity to anti-SARS-CoV-2 antibodies. A. A bright positive reaction in type I alveolocytes with a flattened nucleus and thin cytoplasm lining the alveolar cavity (black arrows), $\times 400$; B. An expressed positive reaction in cytoplasm of alveolar macrophages (red asterisks) and multinuclear syncytial cell (black pointer), $\times 400$; C. Positive staining in foci of intraalveolar edema (black asterisk) and hyaline membranes (arrows), as well as a bright positive reaction in cytoplasm of single large cells (yellow pointer), $\times 100$; D. A weak positive reaction in cytoplasm of single cells of the cylindrical epithelium of the bronchi (red arrows), as well as individual elements of cellular detritus that filled the bronchial lumen, $\times 400$; E. Positive reaction in cytoplasm of hyperplastic histiocytes of medullary lymphoid sinuses, $\times 100$; F. Positive staining of cells of kidney convoluted tubules kidneys and homogeneous protein content in tubule lumen (red asterisk), $\times 400$. Mayer's DAB-hematoxylin staining

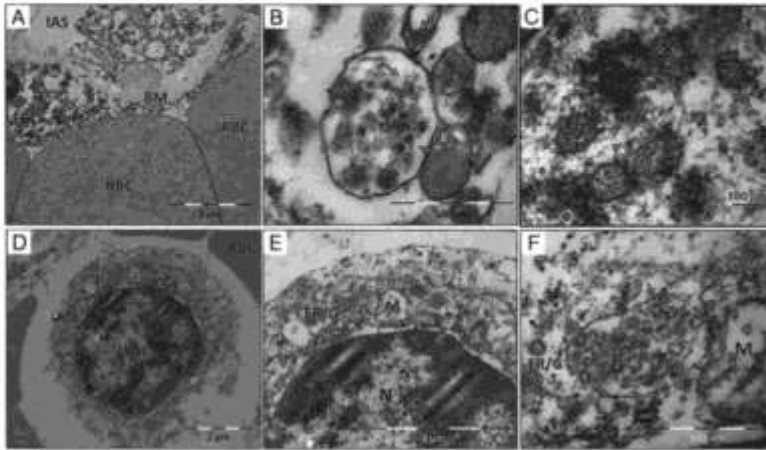


Рис. 5. Электронная микрофотография ткани легких. А. Участок аэрогематического барьера, в котором можно различить часть эндотелиальной клетки (EC) и эритроциты (RBC); в цитоплазме эндотелиальной клетки (красная рамка) была обнаружена везикула, содержащая коронавирусные частицы; В. Везикула была заполнена сферическими коронавирусными частицами (красные стрелки); С. При большом увеличении внутри везикул отмечались коронавирусные частицы сферической формы, средним размером 100 нм, окруженные мембраной с электронно-плотными

выростами S-белка (красный указатель) на поверхности. В просвете частиц визуализируются зернистые структуры нуклеокапсида (красные точки); D. Участок капилляра легкого с эндотелиальной выстилкой (EC) и эритроцитами (RBC) и лимфоцитарной клеткой (LYM) в просвете. В цитоплазме лимфоцита выявлена везикула с коронавирусными частицами (красная рамка); E. Везикула (красная стрелка) локализовалась экстраклетарно (N), рядом с митохондрией (M), и была связана с мембранным комплексом шероховатого эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи (ER/G); F. При большем увеличении везикула заполнена частицами SARS-CoV-2, определяется отпочковывание (красные стрелки) коронавирусных частиц от мембраны везикулы, что свидетельствует о процессе сборки вируса

Fig. 5. Electron micrograph of lung tissue. A. Area of the air-blood barrier, where part of the endothelial cell (EC) and erythrocytes (RBC) can be distinguished; a vesicle containing coronavirus particles was found in cytoplasm of an endothelial cell (red frame); B. The vesicle was filled with spherical coronavirus particles (red arrows); C. At high magnification, spherical coronavirus particles were visualized inside the vesicles, with an average size of 100 nm, surrounded by a membrane with electron-dense outgrowths of S-protein (red pointer) on the surface. Granular structures of the nucleocapsid (red dots) are visualized in particle lumen; D. Section of lung capillary with endothelial lining (EC) and erythrocytes (RBC) and lymphocyte cell (LYM) in the lumen. A vesicle with coronavirus particles was found in the lymphocyte cytoplasm (red frame); E. The vesicle (red arrow) was extranuclear (N) adjacent to the mitochondria (M) and was associated with the rough endoplasmic reticulum/Golgi apparatus membrane complex (ER/G); F. At higher magnification, the vesicle is filled with SARS-CoV-2 particles, budding (red arrows) of coronavirus particles from vesicle membrane is determined, which indicates the assembly

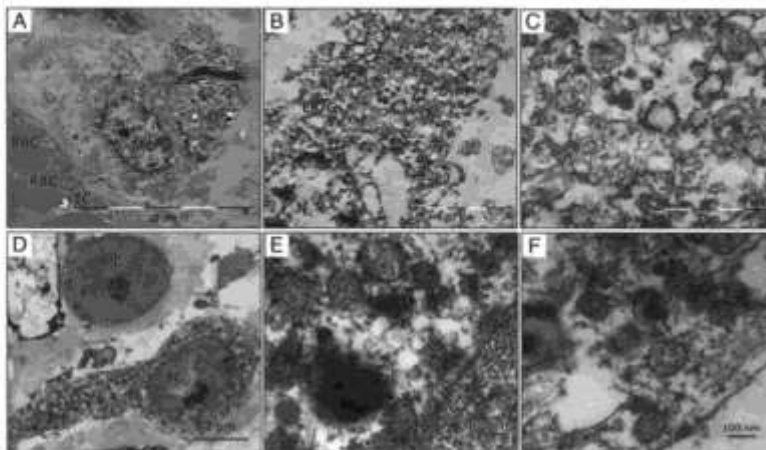


Рис. 6. Электронная микрофотография ткани лимфатического узла и почки. А. В лимфатическом узле, в цитоплазме макрофага (Mφ), расположенного перикапиллярно, визуализировались мультивезикулярные структуры (красная рамка) и частицы фагоцитированной угольной пыли (красные указатели); В. Мультивезикулярные структуры (красная рамка) располагались вблизи ядра (N) и были ассоциированы с эндоплазматическим ретикулумом и цистернами комплекса Гольджи (ER/G); С. При большем увеличении мультивезикулярные структуры

заполнены частицами SARS-CoV-2; D. Участок сосудистого клубочка почек с мезангиальной (MC) и эндотелиальной (EC) клетками, в цитоплазме которых ближе к ядру (красные стрелки) обнаружены коронавирусные частицы; E, F. При большом увеличении внутри везикул отмечались коронавирусные частицы сферической формы, средним размером 100 нм, окруженные мембраной с электронно-плотными выростами S-белка (красный указатель) на поверхности. В просвете частиц визуализируются зернистые структуры нуклеокапсида (красные точки)

Fig. 6. Electron micrograph of lymph node and kidney tissue. A. In the lymph node, in cytoplasm of a macrophage (Mφ) located pericapillary, multivesicular structures (red frame) and particles of phagocytosed coal dust (red pointers) were visualized; B. Multivesicular structures (red frame) were located near the nucleus (N) and were associated with endoplasmic reticulum and cisterns of the Golgi apparatus (ER/G); C. At higher magnification, multivesicular structures are filled with SARS-CoV-2 particles; D. A section of kidney vascular glomerulus with mesangial (MC) and endothelial (EC) cells in which cytoplasm coronavirus particles were found closer to the nucleus (red arrows); E, F. At high magnification, spherical coronavirus particles were observed inside the vesicles, with an average size of 100 nm surrounded by a membrane with electron-dense outgrowths of the S-protein (red pointer) on the surface. Granular structures of the nucleocapsid (red dots) are visualized in particles lumen

тического барьера (рис. 5A-C), а также в цитоплазме лимфоцита в просвете капилляра (рис. 5D-F).

При ТЭМ ткани лимфатических узлов частицы SARS-CoV-2 были обнаружены в цитоплазме макрофага, расположенного в непосредственной близости к гемокапилляру с отчетливой эндотелиальной выстилкой и эритроидными клетками в просвете (рис. 6A-C).

При исследовании ткани почек коронавирусы частицы были также выявлены в цитоплазме эндотелиальной клетки капиллярной сети почечного клубочка (рис. 6D-F).

Исследование с помощью трансмиссионного электронного микроскопа (в диапазоне увеличений от 5000 до 40000) показало, что ультраструктурная анатомия в исследованных нами тканях имела хорошую сохранность. При ТЭМ из структурных компонентов хорошо визуализировались: в легких – участок аэрогемаического барьера со всеми участвующими в нем структурными элементами, участок гемокапилляра, высланного эндотелиальной клеткой и содержащий в просвете эритроциты и лимфоциты; в ткани лимфатических узлов – тканевые макрофаги с частицами фагоцитированной угольной пыли, характерными для антракоза лимфатических узлов, клеточные компоненты гемокапилляра (эндотелиальная выстилка и эритроциты в просвете); в почках – почечные клубочки с мезангиальной и эндотелиальной клетками.

В электронных микрофотографиях, полученных при большом увеличении, отчетливо были видны различные субклеточные структуры, такие как ядро клетки, митохондрии, шероховатая эндоплазматическая сеть, цистерны комплекса Гольджи, различные включения (частицы угольной пыли). Межклеточный матрикс был неоднородным, и в нем хорошо визуализировались коллагеновые фибриллы разного диаметра.

При ТЭМ-исследовании ткани легких коронавирусы частицы в большинстве случаев были выявлены в эндотелиальных клетках, что соответствует

публикациям [1, 20]. ТЭМ-визуализация частиц SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках сосудов, что зафиксировано во многих исследованиях, может косвенно подтвердить гипотезу о ключевом значении эндотелиальных дисфункций в развитии мультиорганной недостаточности, являющейся причиной летального исхода COVID-19 [10, 15].

Обнаруженные нами при ТЭМ лимфатических узлов в цитоплазме макрофагальной клетки частицы SARS-CoV-2 дополняют результаты более ранних работ, в которых не удалось идентифицировать тип инфицированной клетки.

При ТЭМ-исследовании ткани почек частицы SARS-CoV-2 были выявлены в цитоплазме эндотелиальной клетки капиллярной сети почечных клубочков, что дополняет результаты других исследований, где коронавирусы частицы в почках были выявлены в цитоплазме клеток канальцевого эпителия и подоцитах [17].

Таким образом, ТЭМ позволяет не только визуализировать сами частицы коронавируса SARS-CoV-2, но и указывать их морфологическую локализацию в тканях различных органов.

Полученные нами результаты ТЭМ-исследования тканей легких, почек и трахеобронхиальных лимфатических узлов подтверждают и дополняют результаты ранее опубликованных работ.

Заключение

Ультраструктурный анализ методом ТЭМ показал внутриклеточную локализацию коронавируса SARS-CoV-2 в цитоплазме эндотелиальных клеток различных органов, что подтверждает данные о важном значении эндотелиальных дисфункций в развитии мультиорганной недостаточности при COVID-19. Обнаруженные в цитоплазме лимфоцита коронавирусы частицы являются прямым доказательством возможности инфицирования его и SARS-CoV-2 опосредованной гибели иммунных клеток.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 120–128.
2. ALMEIDA J. D. A CLASSIFICATION OF VIRUS PARTICLES BASED ON MORPHOLOGY // *Canadian Medical Association Journal*. – 1963. – Vol. 89, № 16. – P. 787–798.
3. Almeida J. D., Tyrrell D. A. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture // *The Journal of General Virology*. – 1967. – Vol. 1, № 2. – P. 175–178.
4. Barreto-Vieira D. E., Silva M. A. N. da, Garcia C. C., Miranda M. D., Matos A. da R., Caetano B. C., Resende P. C., Motta F. C., Siqueira M. M., Girard-Dias W. et al. Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells // *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. – 2021. – № 116. – P. e200443.

REFERENCES

1. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 383, no. 2, pp. 120–128.
2. ALMEIDA J. D. A CLASSIFICATION OF VIRUS PARTICLES BASED ON MORPHOLOGY. *Canadian Medical Association Journal*, 1963, vol. 89, no. 16, pp. 787–798.
3. Almeida J. D., Tyrrell D. A. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *The Journal of General Virology*, 1967, vol. 1, no. 2, pp. 175–178.
4. Barreto-Vieira D. E., Silva M. A. N. da, Garcia C. C., Miranda M. D., Matos A. da R., Caetano B. C., Resende P. C., Motta F. C., Siqueira M. M., Girard-Dias W. et al. Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2021, no. 116, pp. e200443.

5. Bradley B. T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S. L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J. M., Williams T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series // *Lancet* (London, England). – 2020. – Vol. 396, № 10247. – P. 320–332.
6. Bullock H. A., Goldsmith C. S., Zaki S. R., Martinez R. B., Miller S. E. Difficulties in Differentiating Coronaviruses from Subcellular Structures in Human Tissues by Electron Microscopy // *Emerging infectious diseases*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 1023–1031.
7. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M., Noguera-Morel L., Hernández-Martin A., Andina D., Wiesner T., Rodríguez-Peralto J. L., Requena L., Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases // *The British Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 183, № 4. – P. 729–737.
8. Curry A., Appleton H., Dowsett B. Application of transmission electron microscopy to the clinical study of viral and bacterial infections: present and future // *Micron* (Oxford, England: 1993). – 2006. – Vol. 37, № 2. – P. 91–106.
9. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A. N., Saldiva P. H. N., Caldini E. G. Using EM data to understand COVID-19 pathophysiology // *Lancet* (London, England). – 2021. – Vol. 397, № 10270. – P. 196–197.
10. Fodor A., Tipericiu B., Login C., Orasan O. H., Lazar A. L., Buchman C., Hanghiceal P., Sitar-Taut A., Suharoschi R., Vulturar R. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2021. – № 2021. – P. 8671713.
11. Hopfer H., Herzig M. C., Gosert R., Menter T., Hench J., Tzankov A., Hirsch H. H., Miller S. E. Hunting coronavirus by transmission electron microscopy – a guide to SARS-CoV-2-associated ultrastructural pathology in COVID-19 tissues // *Histopathology*. – 2021. – Vol. 78, № 3. – P. 358–370.
12. Kniss D. A. Alternative interpretation to the findings reported in visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 223, № 5. – P. 785–786.
13. Miller S. E., Brealey J. K. Visualization of putative coronavirus in kidney // *Kidney international*. – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 231–232.
14. Neil D., Moran L., Horsfield C., Curtis E., Swann O., Barclay W., Hanley B., Hollinshead M., Roufousse C. Ultrastructure of cell trafficking pathways and coronavirus: how to recognise the wolf amongst the sheep // *The Journal of Pathology*. – 2020. – Vol. 252, № 4. – P. 346–357.
15. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98, № 2. – P. 314–322.
16. Pesaresi M., Pirani F., Tagliabracci A., Valsecchi M., Procopio A. D., Busardò F. P., Graciotti L. SARS-CoV-2 identification in lungs, heart and kidney specimens by transmission and scanning electron microscopy // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2020. – Vol. 24, № 9. – P. 5186–5188.
17. Prasad S., Potdar V., Cherian S., Abraham P., Basu A. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2 // *The Indian Journal of Medical Research*. – 2020. – Vol. 151, № 2 & 3. – P. 241–243.
18. Schoenmakers S., Snijder P., Verdijk R. M., Kuiken T., Kamphuis S. S. M., Koopman L. P., Krasemann T. B., Rousian M., Broekhuizen M., Steegers E. A. P. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 556–561.
19. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A., Sepe P. A., Resasco T., Camporotondo R., Bruno R., et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 911–915.
20. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A. S., Mehra M. R., Schuepbach R. A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet* (London, England). – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.
21. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L., Li X., Xu P., Zhang L., Zhao L., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73, № 4. – P. 807–816.
22. Zhao C. L., Rapkiewicz A., Maghsoodi-Deerwester M., Gupta M., Cao W., Palaia T., Zhou J., Ram B., Vo D., Rafiee B. et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Human Pathology*. – 2021. – № 109. – P. 59–68.
5. Bradley B. T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S. L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J. M., Williams T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* (London, England), 2020, vol. 396, no. 10247, pp. 320–332.
6. Bullock H. A., Goldsmith C. S., Zaki S. R., Martinez R. B., Miller S. E. Difficulties in Differentiating Coronaviruses from Subcellular Structures in Human Tissues by Electron Microscopy. *Emerging Infectious Diseases*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 1023–1031.
7. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M., Noguera-Morel L., Hernández-Martin A., Andina D., Wiesner T., Rodríguez-Peralto J. L., Requena L., Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *The British Journal of Dermatology*, 2020, vol. 183, no. 4, pp. 729–737.
8. Curry A., Appleton H., Dowsett B. Application of transmission electron microscopy to the clinical study of viral and bacterial infections: present and future. *Micron, Oxford, England*, 1993, 2006, vol. 37, no. 2, pp. 91–106.
9. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A. N., Saldiva P. H. N., Caldini E. G. Using EM data to understand COVID-19 pathophysiology. *Lancet* (London, England), 2021, vol. 397, no. 10270, pp. 196–197.
10. Fodor A., Tipericiu B., Login C., Orasan O. H., Lazar A. L., Buchman C., Hanghiceal P., Sitar-Taut A., Suharoschi R., Vulturar R. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, no. 2021, pp. 8671713.
11. Hopfer H., Herzig M. C., Gosert R., Menter T., Hench J., Tzankov A., Hirsch H. H., Miller S. E. Hunting coronavirus by transmission electron microscopy – a guide to SARS-CoV-2-associated ultrastructural pathology in COVID-19 tissues. *Histopathology*, 2021, vol. 78, no. 3, pp. 358–370.
12. Kniss D. A. Alternative interpretation to the findings reported in visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020, vol. 223, no. 5, pp. 785–786.
13. Miller S. E., Brealey J. K. Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney International*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 231–232.
14. Neil D., Moran L., Horsfield C., Curtis E., Swann O., Barclay W., Hanley B., Hollinshead M., Roufousse C. Ultrastructure of cell trafficking pathways and coronavirus: how to recognise the wolf amongst the sheep. *The Journal of Pathology*, 2020, vol. 252, no. 4, pp. 346–357.
15. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney International*, 2020, vol. 98, no. 2, pp. 314–322.
16. Pesaresi M., Pirani F., Tagliabracci A., Valsecchi M., Procopio A. D., Busardò F. P., Graciotti L. SARS-CoV-2 identification in lungs, heart and kidney specimens by transmission and scanning electron microscopy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, vol. 24, no. 9, pp. 5186–5188.
17. Prasad S., Potdar V., Cherian S., Abraham P., Basu A. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. *The Indian Journal of Medical Research*, 2020, vol. 151, no. 2 & 3, pp. 241–243.
18. Schoenmakers S., Snijder P., Verdijk R. M., Kuiken T., Kamphuis S. S. M., Koopman L. P., Krasemann T. B., Rousian M., Broekhuizen M., Steegers E. A. P. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2021, vol. 10, no. 5, pp. 556–561.
19. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A., Sepe P. A., Resasco T., Camporotondo R., Bruno R. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 2020, vol. 22, no. 5, pp. 911–915.
20. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A. S., Mehra M. R., Schuepbach R. A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* (London, England), 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417–1418.
21. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L., Li X., Xu P., Zhang L., Zhao L. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*, 2020, vol. 73, no. 4, pp. 807–816.
22. Zhao C. L., Rapkiewicz A., Maghsoodi-Deerwester M., Gupta M., Cao W., Palaia T., Zhou J., Ram B., Vo D., Rafiee B. et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Human Pathology*, 2021, no. 109, pp. 59–68.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (495) 433-27-94

Одилов Акмалжон Адхамжонович

Аспирант кафедры патологической анатомии
медицинского института
E-mail: a.odilov.tma@gmail.com

Волков Алексей Вадимович

Доктор медицинских наук, доцент кафедры
патологической анатомии медицинского института
E-mail: alex.volkoff@gmail.com

Бабиченко Игорь Иванович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой патологической анатомии медицинского
института
E-mail: babichenko@list.ru

ФГБУ «Национальный исследовательский центр
гематологии» МЗ РФ
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Судариков Андрей Борисович

Доктор биологических наук, заведующий лабораторией
молекулярной гематологии
Тел.: +7 (495) 612-65-11
E-mail: andrey@sudarikov.net

Ташкентская медицинская академия
100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фараби, д. 2
Тел.: +998 (78) 150-78-25

Абдуллаев Адхамжон Одилович

Кандидат медицинских наук,
заведующий Центром биомедицинских технологий
E-mail: adham_abdullaev@mail.ru

Шадманов Алишер Каюмович

Доктор медицинских наук, профессор, ректор
E-mail: info@tma.uz

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

RUDN University
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198
Phone: +7 (495) 433-27-94

Akmalzhon A. Odilov

Post Graduate Student of Pathological Anatomy Department,
Medical Institute
Email: a.odilov.tma@gmail.com

Aleksey V. Volkov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Anatomical Pathology Department, Medical Institute
Email: alex.volkoff@gmail.com

Igor I. Babichenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anatomical Pathology Department,
Medical Institute
Email: babichenko@list.ru

National Medical Research Center for Hematology,
Russian Ministry of Health
4, Novy Zykovsky Drive, Moscow, 125167

Andrey B. Sudarikov

Doctor of Biological Sciences, Head of Molecular
Hematology Laboratory
Phone: +7 (495) 612-65-11
Email: andrey@sudarikov.net

Tashkent Medical Academy
2, Farabi St., Tashkent, Uzbekistan Republic, 100109
Phone: +998 (78) 150-78-25

Adkhamzhon O. Abdullaev

Candidate of Medical Sciences, Head of Biomedical
Technology Center
Email: adham_abdullaev@mail.ru

Alisher K. Shadmanov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector
Email: info@tma.uz

Поступила 03.04.2023

Submitted as of 03.04.2023



Комплексное лечение больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением экстраплевральной торакопластики сетчатым имплантатом

С. А. БЕЛОВ¹, Т. И. ПЕТРЕНКО², Д. В. КРАСНОВ², А. А. ГРИГОРЮК³

¹ ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток, РФ

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ Медицинский центр «Асклепий», г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повысить эффективность комплексного лечения больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких за счет нового метода экстраплевральной верхнезадней торакопластики с применением сетчатого имплантата.

Материалы и методы. Выполнено открытое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование результатов лечения 233 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с наличием противопоказаний к выполнению резекционных операций. Пациенты распределены в три группы в зависимости от вида торакопластики: торакопластика с сетчатым имплантатом выполнена у 70 больных, торакопластика по Bjork – у 60 человек, традиционная верхнезадняя торакопластика – у 103 пациентов.

Результаты. У оперированных больных дополнительная опора сетчатым имплантатом при формировании нового плеврального купола уменьшала патологическую флотацию органов грудной полости, что предотвращало снижение показателей функции внешнего дыхания, перегрузку правых отделов сердца, предохраняло от развития бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Установлено увеличение шансов закрытия полостей распада в легких и прекращения бактериовыделения на момент выписки из стационара в 3,3 раза (ОШ=3,3; 95% ДИ 1,6–6,7), спустя год – в 3,0 раза (ОШ=3,0; 95% ДИ 1,48–7,5); в отдаленном периоде повышает шансы выжить в 4,8 раза (ОШ=4,8; 95% ДИ 1,4–16,4) по сравнению с операцией по Bjork и традиционной верхнезадней торакопластикой.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, полипропиленовая сетка, торакопластика.

Для цитирования: Белов С. А., Петренко Т. И., Краснов Д. В., Григорюк А. А. Комплексное лечение больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением экстраплевральной торакопластики сетчатым имплантатом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 66–71. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-66-71>

Comprehensive Treatment of Disseminated Fibrous Cavernous Pulmonary Tuberculosis with Extrapleural Thoracoplasty by Mesh Implant

S. A. BELOV¹, T. I. PETRENKO², D. V. KRASNOV², A. A. GRIGORYUK³

¹ Primorskiy Regional TB Dispensary, Vladivostok, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

³ Asclepius Medical Center, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: to increase the effectiveness of comprehensive treatment of patients with advanced fibrous cavernous pulmonary tuberculosis using the new method of extrapleural upper-posterior thoracoplasty with a mesh implant.

Subjects and Methods. It was an open, prospective, randomized, controlled study of treatment outcomes of 233 patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis who had contraindications to resection surgery. Patients were divided into three groups depending on the type of thoracoplasty: thoracoplasty with a mesh implant was performed in 70 patients, thoracoplasty according to Bjork – in 60 people, and traditional upper-posterior thoracoplasty – in 103 patients.

Results. In operated patients, additional support with a mesh implant during the formation of a new pleural dome reduced pathological flotation of chest organs, which prevented decreased respiratory function, the right heart overload, and protected from the development of bronchopulmonary complications in the early postoperative period. The chances of cavity healing and sputum conversion by the discharge from hospital increased by 3,3 times (OR=3,3; 95% CI 1,6–6,7), a year later by 3,0 times (OR=3,0; 95% CI 1,48–7,5); in the long-term assessment it increased chances of survival by 4,8 times (OR=4,8; 95% CI 1,4–16,4) versus the Bjork operation and traditional upper-posterior thoracoplasty.

Key words: fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, polypropylene mesh, thoracoplasty.

For citations: Belov S. A., Petrenko T. I., Krasnov D. V., Grigoryuk A. A. Comprehensive treatment of disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with extrapleural thoracoplasty by mesh implant. *Tuberculosis and Lung Diseases*. – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 66–71 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-66-71>

Для корреспонденции:
Белов Сергей Анатольевич
E-mail: sur_belove@mail.ru

Correspondence:
Sergey A. Belov
Email: sur_belove@mail.ru

Введение

Лечение больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких является мультидисциплинарной проблемой фтизиатрии. Результативность лечения этих больных зависит от распространенности поражения, функциональных нарушений, сопутствующей патологии [9, 6, 3]. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) в сочетании с необратимыми патоморфологическими нарушениями в легочной ткани значительно снижает эффективность химиотерапии [4, 5, 2], а возможность использования резекционных методов лечения не превышает 12% [10, 12, 13]. Поэтому основными методами хирургического лечения являются коллапсохирургические, а базовым остается торакопластика [1, 7, 8, 11].

Однако традиционная верхнезадняя торакопластика значительно травмирует мышцы, участвующие в дыхании, что создает условия для флотации органов грудной полости и средостения, приводя к нарушениям дыхательной и сердечной деятельности. Необходим поиск новых способов компрессии при торакопластике.

Цель исследования

Повысить эффективность комплексного лечения больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких за счет нового метода экстраплевральной верхнезадней торакопластики с применением сетчатого имплантата.

Материалы и методы

Проведено открытое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование коллапсохирургического лечения 233 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких с наличием противопоказаний к выполнению радикального резекционного вмешательства из-за распространенности процесса. В 1 группу ($n=70$) вошли пациенты, у которых выполнена торакопластика с использованием сетчатого имплантата – полипропиленовой сетки (авторский вариант), 2 группу ($n=60$) составили пациенты с торакопластикой по Bjork, 3 группу ($n=103$) – пациенты с традиционной верхнезадней торакопластикой.

Авторский вариант торакопластики (патент RU № 2769294) сочетает результативность экстраплеврального пневмолиза и эффект селективной верхнезадней торакопластики (рис. 1).

Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения пациентов систематически наблюдали, а также анализировали данные, полученные из Федерального регистра лиц больных туберкулезом.

Математическая обработка результатов проведена в программах Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Использовали методы описательной статистики, корреляционный анализ, непараметрические методы, анализ таблиц сопряженности. Различия между сравниваемыми величинами считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

Исследование выполнено в период с 2012 по 2019 г. на базе легочно-хирургического отделения Приморского краевого противотуберкулезного диспансера. Из 233 пациентов, включенных в исследование, женщин было 70, мужчин – 163. Возраст пациентов варьировал от 19 до 65 лет. Средний возраст больных 1 группы составил $41,0\pm 1,1$ лет, 2 группы – $39,4\pm 1,4$, 3 группы – $40,0\pm 0,9$ лет ($p>0,05$). В первый год после постановки диагноза ФКТ оперировано 77/233 (33,1%) пациентов, в период от двух до пяти лет – 80/233 (34,3%), позже 5 лет – 76/233 (32,6%). Средняя продолжительность заболевания туберкулезом в 1 группе составила $5,0\pm 0,5$ лет, во 2 группе – $4,2\pm 0,5$, в 3 группе – $4,0\pm 0,4$ ($p>0,05$).

Перед хирургическим вмешательством бактериовыделение сохранялось у 43/70 ($61,4\pm 5,8\%$) пациентов 1 группы, у 38/60 ($63,3\pm 6,2\%$) – 2 группы и у 63/103 ($61,2\pm 4,8\%$) – 3 группы ($p>0,05$). Преобладали пациенты с массивным бактериовыделением

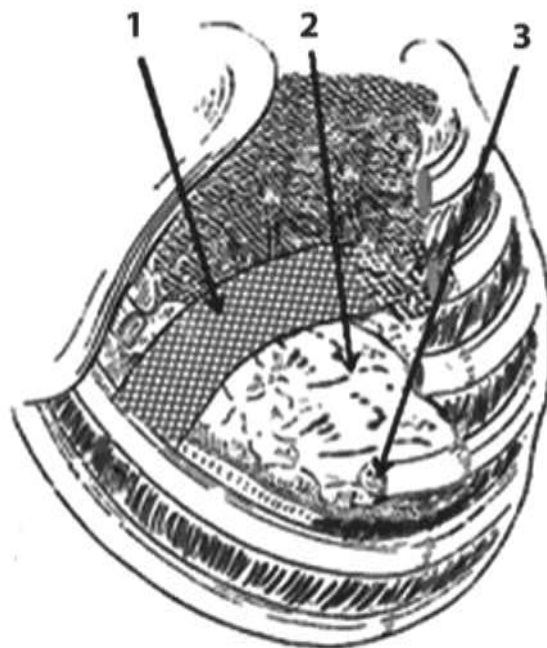


Рис. 1. Схема торакопластики сетчатым имплантатом: 1 – сетчатый трансплантат; 2 – верхушка легкого; 3 – резецированные ребра

Fig. 1. The scheme of thoracoplasty with the mesh implant: 1 – the mesh implant; 2 – the top of the lung; 3 – resected ribs

Таблица 1. Лекарственная устойчивость МБТ у пациентов по группам перед началом химиотерапии и перед выполнением торакопластики

Table 1. Distribution of patients by drug resistance patterns before the start of comprehensive treatment / thoracoplasty

Группы больных	Спектр лекарственной устойчивости МБТ										
	Чувствительность сохранена		Монорезистентность		Полирезистентность		МЛУ		ШЛУ		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1-я (n=70)	А	29	41,4±5,0	4	5,7±2,8	5	7,1±3,1	30	7,1±3,1	2	2,9±1,9
	Б	17	24,3±5	3	4,3±2,4	4	5,7±2,8	41	5,7±2,8	5	7,1±3,1
2-я (n=60)	А	27	45,0±6,4	3	5,0±2,8	4	6,7±3,2	26	6,7±3,2	0	0
	Б	15	25±5,6	2	3,3±2,3	3	5,0±2,8	37	5,0±2,8	3	5,0±2,8
3-я (n=103)	А	41	39,8±4,8	6	5,8±2,3	10	9,7±2,9	42	9,7±2,9	4	3,9±1,9
	Б	21	20,4±4	6	5,8±2,3	11	10,7±3,0	58	10,7±3,0	7	6,8±2,5
Всего (n=233)	А	97	41,6±3,2	13	5,6±1,5	19	8,2±1,8	98	8,2±1,8	6	2,6±1,0
	Б	53	22,8±2,8	11	4,7±1,4	18	7,7±1,8	136	7,7±1,8	15	6,4±1,6

Примечание: А – данные перед началом химиотерапии туберкулеза, Б – данные перед выполнением торакопластики.

(свыше 100 КОЕ) – 109/144 (75,7%), в 1 группе – 32/43 (74,4±6,7%), во 2 группе – 27/38 (71,1±7,4%), в 3 группе – 50/63 (79,4±5,1%), ($p>0,05$). Кроме того, за время лечения от момента выявления туберкулеза до момента направления на операцию произошло увеличение на 20,17% (со 104 до 151 пациента) числа больных с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ – дефиниции до 2020 г.) лекарственной устойчивостью возбудителя за счет формирования вторичной МЛУ и ШЛУ (табл. 1).

У всех больных процесс носил распространенный характер, двухсторонняя локализация была у 134/233 (57,5%). Размеры полости распада варьировали: малые (менее 2,0 см) – у 11/233 (4,7%), средние (2,0 – менее 4,0 см) – у 84/233 (36%), большие (4,0 – менее 6,0 см) – у 73/233 (31,3%) и гигантские (6,0 см и более) – у 65/233 (27,9%). Рентгенологические проявления перикавитарной инфильтрации сохранялись у большинства пациентов, что свидетельствовало об активности воспалительного процесса. Специфические изменения бронхиального дерева при бронхоскопии выявлены у трети пациентов. Нарушение ФВД разной степени имелось у всех больных: у 146/233 (62,7%) – дыхательная недостаточность I степени, у 52/233 (22,3%) – II степени и у 35/233 (15,0%) – III степени. Артериальную гипоксемию наблюдали у 93/233 (39,9±3,2%) больных с распространенным процессом. Изменения на ЭКГ были выявлены у 139/233 (59,7%) больных – в основном косвенные признаки хронического легочного сердца.

Вышеописанные изменения в легочной ткани, трахеобронхиальном дереве, дыхательная недостаточность и системные нарушения не позволяли осуществлять резекционные операции, что и было критерием включения в наше исследование.

Изменения газового состава крови и вентиляционно-перфузионных отношений отмечены в первые сутки после проведения торакопластики во всех группах исследования. При этом во 2 и 3 группах отклонения в механике дыхания и газо-

обмене носили выраженный характер, что приводило к развитию дыхательного и метаболического ацидоза. В этих группах происходило значимое снижение ЖЕЛ, ОФВ1 и процента насыщения артериальной крови кислородом с дооперационными показателями ($p<0,05$). Постепенное возвращение к исходным данным наблюдалось лишь к моменту выписки.

В первые сутки после операции признаки перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ у больных 1 группы встречались реже (у 12/70 пациентов – 17,1±4,5%), чем во 2 (20/60 – 33,3±6,1%) и в 3 (37/103 – 35,9±4,7%) группах ($p<0,05$).

Возникновение бронхолегочных осложнений (ателектаз, пневмония, обострение туберкулезного процесса) в раннем послеоперационном периоде отмечено у 15,7±4,4% пациентов 1 группы, у 30±5,9% – 2 группы, у 37,9±4,8% – 3 группы. Шансы развития бронхолегочных осложнений у пациентов 1 группы (11/70 больных) были ниже, чем в объединенных 2 и 3 группах (у 57/163), ОШ=0,15; 95% ДИ 0,07–0,32), ($p<0,05$).

Частота закрытия полостей распада непосредственно после операции была значимо больше в 1 группе (77,1±5,0%), чем во 2 (43,3±6,4%) и 3 (41,8±4,9%) группах, p_{1-2} и $p_{1-3} < 0,05$). К мо-

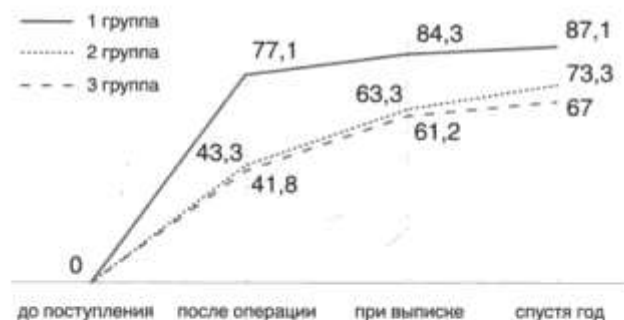


Рис. 2. Динамика закрытия полостей распада у пациентов по группам (%)

Fig. 2. Cavity healing in the patients from different groups (%)

менту выписки из хирургического отделения закрытие деструкции наблюдали у 59/70 (84,3±4,4%) пациентов 1 группы, у 38/60 (63,3±6,2%) – 2 группы и у 63/103 (61,2±4,8%) – 3 группы (p_{1-2} и $1-3 < 0,05$), а шансы эффективной компрессии каверны в 1 группе были в 3,1 раза выше (ОШ=3,1; 95% ДИ 1,35–7,13), чем во 2 группе, и в 3,4 раза выше, чем в 3 группе (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,6–7,25) ($p < 0,05$) (рис. 2).

Благодаря комплексному лечению к моменту выписки удалось добиться прекращения бактериовыделения у 40/43 (93,0±3,9%) пациентов 1 группы, у 22/38 (57,9±8,0%) – 2 группы и у 54/63 (85,7±4,4%) – 3 группы. Полученные данные указывают на высокую частоту прекращения бактериовыделения в 1 и 3 группах по сравнению со 2 группой (p_{1-2} и $2-3 < 0,05$).

Полный клинический эффект (отсутствие полости распада и бактериовыделения) к моменту выписки был у 84,3±4,4% пациентов 1 группы, у 63,3±6,2% – 2 группы и у 61,2±4,8% – 3 группы (p_{1-2} и $1-3 < 0,05$). При этом шансы достижения такого эффекта в 1 группе оказались выше в 3,3 раза, чем в объединенных 2 и 3 группах (ОШ=3,3; 95% ДИ 1,6–6,7, $p < 0,05$). Наличие лекарственной устойчивости не влияло на непосредственные результаты комплексного лечения пациентов сравниваемых групп ($p > 0,05$).

Спустя год после оперативного вмешательства число больных с полным клиническим эффектом достигло 61/70 (87,1±4,0%) в 1 группе, 44/60 (73,3±5,7%) – во 2 группе, 69/103 (67±4,6%) – в 3 группе. Шансы на достижение полного клинического эффекта в этот период в 1 группе (61/70) были в 3,0 раза выше, чем в объединенных 2 и 3 группах (113/163), ОШ=3,0; 95% ДИ 1,4–6,5, $p < 0,05$). При этом в группах отсутствовала зависимость между эффективностью лечения и лекарственной устойчивостью МБТ ($p > 0,05$).

В отдаленные сроки наблюдения у 9/43 (20,9±6,2%) больных 1 группы, у 15/38 (39,5±7,9%) – 2 группы и у 23/63 (36,5±6,1%) – 3 группы возобновилось бактериовыделение ($p > 0,05$), что потребовало начала нового курса химиотерапии.

Рецидив туберкулеза среди снятых с диспансерного наблюдения (ДН) произошел у 1/65 (1,5±1,4%) пациента 1 группы, у 2/46 (4,3±2,3%) – 2 группы, 3/89 (3,4±1,7%) – 3 группы ($p > 0,05$).

Отрыв пациента от лечения во время ДН после операции отмечен в 1 группе (у 2/70) и во 2 группе (у 1/60), в 3 группе таких случаев не было.

В отдаленном периоде смерть зафиксирована у 32/233 пациентов (13,7±1,4%): в 1 группе – у 2/70 (2,9±2,0%) больных в результате прогрессирования туберкулеза, у 1/70 (1,4±1,4%) – от сопутствующего заболевания, во 2 группе – у 11/60 (18,3±5,0%) и 5/60 (8,3±3,6%) пациентов, в третьей группе – у 7/103 (6,8±2,5%) и 6/103 (5,8±2,3%) соответственно. При этом шансы выжить были в 4,8 раза выше в 1 группе (67/70) по сравнению с объединенными 2 и 3 группами (134/163): ОШ=4,8; 95% ДИ 1,4–16,4, $p < 0,05$). Все пациенты, умершие от прогрессирования туберкулезного процесса – 20/233 (8,6±2,3%), не были привержены регулярному диспансерному наблюдению и лечению.

Наше исследование демонстрирует, что отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших торакопластику, зависят от их поведения: любое нарушение принципов здорового образа жизни, регулярности диспансерного наблюдения, контролируемости и непрерывности противотуберкулезной терапии приводит к рецидиву или прогрессированию специфического процесса.

Заключение

Применение сетчатого имплантата при верхнезадней торакопластике у пациентов с ФКТ туберкулезом и противопоказаниями к резекционным операциям имеет следующие положительные эффекты:

1. дополнительная опора сетчатым имплантатом при формировании нового плеврального купола уменьшала патологическую флотацию органов грудной полости, что значимо предотвращало снижение показателей функции внешнего дыхания, перегрузку правых отделов сердца и предохраняло от развития бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде (ОШ=0,15; 95% ДИ 0,07–0,32);

2. повышает шансы эффективной компрессии каверны по сравнению с операцией по Bjork (ОШ=3,1; 95% ДИ 1,35–7,13) и по сравнению с традиционной верхнезадней торакопластикой (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,6–7,25);

3. увеличивает шансы закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения у больных на момент выписки из хирургического стационара после операции в 3,3 раза (ОШ=3,3; 95% ДИ 1,6–6,7); спустя год – в 3,0 раза (ОШ=3,0, 95% ДИ 1,48–7,5); в отдаленном периоде повышает шансы выжить в 4,8 раза (ОШ=4,8, 95% ДИ 1,4–16,4) по сравнению с пациентами, перенесшими операцию по Bjork или традиционную верхнезаднюю торакопластику.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов С. А., Григорюк А. А. Эффективность различных экстраплевральных фиксаций при верхнезадней торакопластике у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 42–46. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-42-46>
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5–17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>
3. Ворончихин Т. А., Аветисян А. О., Васильев И. В., Кудряшов Г. Г., Яблонский П. К. Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Медицинский альянс. – 2018. – № 3. – С. 56–64.
4. Дужий И. Д., Кравец А. В., Попов С. В., Гнатенко И. А. Оптимизация хирургического лечения химиорезистентного туберкулеза легких // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 138–145.
5. Елькин А. В., Басек Т. С., Калеченков М. К., Львов И. В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 7. – С. 39–40.
6. Медоваров Е. В., Павлуни А. В., Панченко Н. И., Мельников Н. В., Азина Г. М. Коллапсохирургия и клапанная блокация бронхов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: непосредственные и отдаленные результаты // Университетская клиника. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 119–126.
7. Мирошнеченко Д. С., Мозговой В. В., Обухова Н. В., Серых О. А., Литвин Д. О., Гаенко Д. К. и др. Применение коллапсохирургических операций в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких // Университетская клиника. – 2017. – Т. 24, № 3–2. – С. 132–136.
8. Мотус И. Я., Голубев Д. Н., Баженов А. В., Вахрушева Д. В., Неретин А. В. Хирургия туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – Т. 89, № 6. – С. 14–20.
9. Омелчук Д. Е., Тыхкова И. Б. Факторы риска, влияющие на эффективность хирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 5. – С. 131–132.
10. Пехтусов В. А., Татаринцев А. В., Гиллер Д. Б., Бижанов А. Б., Ениленис И. И. Влияние хирургической санации контингентов больных деструктивным туберкулезом на основные показатели распространенности и смертности от туберкулеза // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 2. – С. 48–52. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002148>
11. Рогожкин П. В., Колсанов А. В., Бородулина Е. А. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких в XXI веке // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 6. – С. 104–108. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2020061104>
12. Скорняков С. Н., Мотус И. Я., Кильдюшева Е. И., Медвинский И. Д., Баженов А. В., Савельев А. В. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 3. – С. 15–21.
13. Яблонский П. К., Соколович Е. Г., Аветисян А. О., Васильев И. В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 4–10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Приморский краевой
противотуберкулезный диспансер»
690041, Россия, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2
Тел.: +7 (423) 233-39-64

Белов Сергей Анатольевич
Кандидат медицинских наук, торакальный хирург
4-го легочного хирургического отделения
E-mail: sur_belove@mail.ru

REFERENCES

1. Belov S. A., Grigoryuk A. A. The efficacy of different extrapleural fixations in upper-posterior thoracoplasty in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-42-46>
2. Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>
3. Voronchikhin T. A., Avetisyan A. O., Vasiliev I. V., Kudryashov G. G., Yablonskiy P. K. Results of complex treatment of limited fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Meditsinsky Alyans*, 2018, no. 3, pp. 56–64. (In Russ.)
4. Duzhiy I. D., Kravets A. V., Popov S. V., Gnatenko I. A. Optimization of surgical treatment of multi-drug-resistant tuberculosis of the lungs. *Novosti Khirurgii*, 2019, vol. 27, no. 2, pp. 138–145. (In Russ.)
5. Elkin A. V., Basek T. S., Kalechenkov M. K., Lvov I. V. Postponed outcomes of surgery treatment of extensive drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 39–40. (In Russ.)
6. Medovarov E. V., Pavlunin A. V., Panchenko N. I., Melnikov N. V., Azina G. M. Collapse surgery and bronchial valve block in patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis: immediate and postponed results. *Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 25, no. 4, pp. 119–126. (In Russ.)
7. Miroshnichenko D. S., Mozgovoy V. V., Obukhova N. V., Serykh O. A., Litvin D. O., Gaenko D. K. et al. Collapse surgery in comprehensive treatment of pulmonary destructive tuberculosis. *Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 24, no. 3–2, pp. 132–136. (In Russ.)
8. Motus I. Ya., Golubev D. N., Bazhenov A. V., Vakhrusheva D. V., Neretin A. V. Pulmonary tuberculosis surgery. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 14–20. (In Russ.)
9. Omelchuk D. E., Tychkova I. B. Risk factors influencing the efficacy of surgery treatment of fibrous cavernous respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 131–132. (In Russ.)
10. Pekhtusov V. A., Tatarintsev A. V., Giller D. B., Bizhanov A. B., Enilenis I. I. The impact of surgical sanation of patients with destructive tuberculosis on the tuberculosis prevalence and mortality. *Khirurgiya. Journal im. N. I. Pirogova*, 2020, no. 2, pp. 48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002148>
11. Rogozhkin P. V., Kolsanov A. V., Borodulina E. A. Surgery treatment of pulmonary tuberculosis patients in the XXIth century. *Khirurgiya. Journal im. N. I. Pirogova*, 2020, no. 6, pp. 104–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2020061104>
12. Skorniyakov S. N., Motus I. Ya., Kildyusheva E. I., Medvinskiy I. D., Bazhenov A. V., Savelyev A. V. Surgical treatment of destructive drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 3, pp. 15–21. (In Russ.)
13. Yablonskiy P. K., Sokolovich E. G., Avetisyan A. O., Vasiliev I. V. Role of thoracic surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis (literature review and personal observations). *Meditsinsky Alyans*, 2014, no. 3, pp. 4–10. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Primorskiy
Regional TB Dispensary
2, Pyatnadsataya St., Vladivostok, Russia, 690041
Phone: +7 (423) 233-39-64

Sergey A. Belov
Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon
of Pulmonary Surgery Department no. 4
Email: sur_belove@mail.ru

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Тел.: +7 (383) 343-12-65

Петренко Татьяна Игоревна

Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой
фтизиопульмонологии лечебного факультета
E-mail: ftizio12@ngs.ru

Краснов Денис Владимирович

Доктор медицинских наук, доцент кафедры
фтизиопульмонологии лечебного факультета
E-mail: krasnov77@bk.ru

Медицинский центр «Асклепий»
690033, Россия, г. Владивосток, ул. Гамарника, д. 3Б
Тел.: +7 (423) 245-42-89

Григорюк Александр Анатольевич

Кандидат медицинских наук, хирург
E-mail: aa_grig@mail.ru

Novosibirsk State Medical University,
Russian Ministry of Health
52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russia, 630091
Phone: +7 (383) 343-12-65

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences Head of Phthisiopulmonology
Department, General Medicine Faculty
Email: ftizio12@ngs.ru

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology Department, General Medicine Faculty
Email: krasnov77@bk.ru

Asclepius Medical Center
3B, Gamarnika St., Vladivostok, Russia, 690033
Phone: +7 (423) 245-42-89

Aleksandr A. Grigoryuk

Candidate of Medical Sciences, Surgeon
Email: aa_grig@mail.ru

Поступила 01.08.2023

Submitted as of 01.08.2023



Непосредственные и отдаленные результаты коротких режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквилина, у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

П. Н. ГОЛУБЧИКОВ¹, Т. И. ПЕТРЕНКО², Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ², Е. П. СТЕПАНОВА², И. И. ПРАВДИНА²,
И. Ю. ПЕРШИНА²

¹ ГАУЗ «Яйская районная больница», Кемеровская область, поселок Яя, РФ

² ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

³ ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить непосредственную и отдаленную эффективность лечения больных с МЛУ ТБ коротким режимом химиотерапии туберкулеза (КРХТ).

Материалы и методы. Изучена эффективность и безопасность лечения 42 больных МЛУ ТБ коротким режимом химиотерапии.

Результаты. Эффективный курс лечения у 36 (85,7%) пациентов, умерло не от туберкулеза – 1 (2,4%), прерывание курса ХТ – 5 (11,9%). Исходов «неэффективный курс ХТ», «умерло от ТБ» не было. В 4-летний период наблюдения после завершения эффективного курса выявлен рецидив ТБ у 1 (1,8%) пациентки. Нежелательных явлений, потребовавших прекращения КРХТ, не зарегистрировано, коррекция схемы КРХТ потребовалась 7 (16,7%) пациентам.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, короткий режим химиотерапии, бедаквилин.

Для цитирования: Голубчиков П. Н., Петренко Т. И., Щегерцов Д. Ю., Степанова Е. П., Правдина И. И., Першина И. Ю. Непосредственные и отдаленные результаты коротких режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквилина, у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 72–79. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79>

Immediate and Postponed Results of Short-Course Chemotherapy Regimens Containing Bedaquiline in Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance

P. N. GOLUBCHIKOV¹, T. I. PETRENKO², D. Yu. SCHEGERTSOV², E. P. STEPANOV², I. I. PRAVDINA²,
I. Yu. PERSHINA²

¹ Yaya District Hospital, Yaya, Kemerovo Region, Russia

² Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

³ Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate immediate and postponed efficacy of MDR TB patients' treatment with short-course chemotherapy regimens.

Subjects and Methods. Efficacy and safety of treatment with short-course chemotherapy were evaluated in 42 MDR TB patients.

Results. 36 (85,7%) patients completed treatment successfully, 1 (2,4%) patient died of non-tuberculosis, and 5 (11,9%) patients defaulted from treatment. There were no such outcomes as treatment failure and died of TB. Over the 4-year follow-up period after successful treatment completion, tuberculosis relapse was detected in 1 (1,8%) patient. No adverse events that required chemotherapy discontinuation were reported, amendment of chemotherapy regimen was required in 7 (16,7%) patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, short-course chemotherapy, bedaquiline.

For citations: Golubchikov P. N., Petrenko T. I., Schegertsov D. Yu., Stepanova E. P., Pravdina I. I., Pershina I. Yu. Immediate and Postponed Results of Short-Course Chemotherapy Regimens Containing Bedaquiline in Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 72–79 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79>

Для корреспонденции:
Голубчиков Петр Николаевич
E-mail: golubchikov_petr@mail.ru

Correspondence:
Petr N. Golubchikov
Email: golubchikov_petr@mail.ru

Введение

Разработка коротких режимов лечения (КРЛ) больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) является одной из важнейших задач фтизиатрии. История применения КРЛ МЛУ ТБ насчитывает более 25 лет и начинается с исследования, проведенного в Народной Республике Бангладеш (1997–2007 гг., 206 пациентов, 87,8% излечены или завершили курс лечения) [11]. В Практическом справочнике ВОЗ по туберкулезу (2020 г.) рекомендуется применять 2 варианта режимов лечения МЛУ ТБ. Длинный режим (продолжительность 18 мес): бедаквилин (Bdq) (6 мес.) – левофлоксацин (Lfx) / моксифлоксацин (Mfx) – линезолид (Lzd) – клофазимин (Cfz) и короткий режим (продолжительность 4–6 мес.): (Bdq) (6 мес.) – Lfx/Mfx-Cfz-пиразинамид (Z) – этамбутол (E) – высокие дозы изониазида (Hh) – этионамид (Eto) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E [12]. В рамках исключительно операционных исследований предлагается КРЛ МЛУ ТБ пациентам с устойчивостью МБТ к фторхинолонам 6–9 мес.: Bdq-претоманид (Pa)-Lzd [13] и иные КРЛ на усмотрение исследователей (в основном используются следующие ПТП в различных комбинациях: бедаквилин, линезолид, фторхинолон, клофазимин, циклосерин, деламанид, пиразинамид).

В РФ наработан опыт лечения пациентов с МЛУ ТБ с применением новых противотуберкулезных препаратов в стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии [1, 3, 5, 8, 9]. В РФ опыт применения КРЛ МЛУ ТБ начинается с исследования в Архангельской, Мурманской и Белгородской областях в 2016 г.: 4 Lfx/Mfx-Km/Cm-Z-Cs-Pth-[E] / 8 Lfx/Mfx-Km/Cm-Z-Cs-Pth-[E] (145 пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ, 81% эффективно излеченных, отсутствие рецидивов в течение 2 лет наблюдения после завершения лечения) [6]. В настоящее время некоторые регионы РФ, в сотрудничестве с зарубежными некоммерческими организациями, применяют КРЛ МЛУ ТБ в рамках операционных исследований: в основном 9 Bq-Lzl-Lfx/Mfx-Cfz при чувствительности МБТ к фторхинолонам и 9 Bq-Lzl-Cfz-Dlm при устойчивости, показывая достаточно высокую эффективность лечения [4]. На базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» разрабатываются новые оптимальные КРЛ МЛУ/пре-ШЛУ ТБ с учетом циркулирующих штаммов МБТ и зарегистрированных ПТП в РФ [2, 7]. В клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» (2022 г.) в РФ впервые предусмотрена возможность сокращения сроков лечения МЛУ ТБ до 12 месяцев [10].

Суммируя вышеизложенное, с одной стороны, у фтизиатров РФ появилась возможность назначения КРЛ МЛУ ТБ, с другой стороны, представляемые в публикациях схемы КРЛ МЛУ ТБ включают клофазимин, незарегистрированный в РФ. В связи с этим рутинное назначение КРЛ МЛУ ТБ в реги-

онах РФ представляет определенную сложность и вызывает у фтизиатров сомнения в непосредственных и отдаленных результатах лечения.

Представляем результаты лечения больных МЛУ ТБ коротким режимом химиотерапии туберкулеза в обычном регионе РФ (на момент проведения исследования Томская область не сотрудничала с зарубежными НКО) с применением стандартного набора ПТП, доступного в настоящее время в любом регионе РФ.

Цель исследования

Оценить непосредственную и отдаленную эффективность лечения больных с МЛУ ТБ коротким режимом химиотерапии (КРХТ).

Материалы и методы

Начало набора пациентов в исследование (на базе ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» (ТФМЦ)) – март 2017 г. Протокол исследования с приложениями одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Набор пациентов в исследование завершён в 2019 г. по причинам, не зависящим от авторов. Всего включено в лечение по КРХТ 42 пациента.

Дизайн исследования – проспективное. Критерии включения: пациенты с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом туберкулеза органов дыхания, подтвержденным посевом на жидкой среде (исключение составили: 1 пациентка с подтвержденной МЛУ возбудителя только молекулярно-генетическим методом (МГМ) из операционного материала и 1 пациент с подтвержденной МЛУ возбудителя посевом на твердой среде и МГМ). Предпочтение включения в исследование пациентов с ростом МБТ на жидкой среде связано с возможностью определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) к более широкому спектру ключевых ПТП (бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, моксифлоксацин, пиразинамид) и, как следствие, полноценной индивидуализации схемы химиотерапии. При наличии у пациента ВИЧ-инфекции критерием включения в исследование был и прием АРВТ (продолжение или начало не позднее 2 недель с момента начала КРХТ). Критерии исключения: пациенты с хроническим течением ТБ; пациенты, ранее получавшие бедаквилин; пациенты, у которых по спектру ЛЧ МБТ не представлялось возможным формирование схемы КРХТ в соответствии с протоколом исследования. Пре-ШЛУ, ШЛУ возбудителя (по критериям 2017–2019 гг.); распространенный процесс; лечение в стационар-замещающих условиях не являлись критерием исключения.

Переносимость терапии оценивали с использованием определений, регламентированных в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 28.04.2023) «Об обращении лекарственных

Таблица 1. Распределение пациентов по результатам микроскопии, посева и спектру ЛУ МБТ (по критериям 2017–2019 гг.)

Table 1. Distribution of patients by results of microscopy, culture and MTB drug resistance patterns (according to the criteria of 2017–2019)

Число пациентов	МСК (+) абс. (%)		Посев (+) абс. (%)	Спектр ЛУ МБТ абс. (%)		
	Всего	Из них 3+		МЛУ	пре-ШЛУ	ШЛУ
42	24 (57,1%)	15 (35,7%)	41 (97,6%)	21 (50,0%)	16 (38,1%)	5 (11,9%)

Примечание: МСК – микроскопия.

средств» и предусмотренных правилами Надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Good Pharmacovigilance Practice Rules of the Eurasian Economic Union) от 03.11.2016 № 87 (в ред. от 19.05.2022).

Демографическая характеристика 42 пациентов: 25 (59,5%) мужчин, 17 (40,5%) женщин. Возраст от 19 до 64 лет, средний возраст 38,8 лет. Жителей г. Томска – 23 (54,8%), жителей сельских районов Томской области – 13 (30,9%), лица БОМЖ – 2 (4,8%), жители других регионов РФ – 4 (9,5%) пациента.

Социальная характеристика 42 пациентов: работающие – 6 (14,3%), пенсионеры – 4 (9,5%), неработающие трудоспособного возраста – 32 (76,2%). Потребителями инъекционных наркотических средств являлись 11 (26,2%) пациентов, 10 (23,8%) имели синдром зависимости от алкоголя.

Медицинская характеристика 42 пациентов: с впервые выявленным туберкулезом было 36 (85,7%) пациентов, с рецидивом туберкулеза 6 (14,3%), из них 3 пациента ранее излечены от лекарственно-чувствительного туберкулеза, 3 пациента – от туберкулеза без бактериовыделения.

Распределение пациентов по бактериовыделению и спектру лекарственной устойчивости в табл. 1, 2.

Распределение 42 пациентов по клиническим формам туберкулеза было следующим: очаговый –

5 (11,9%), инфильтративный – 21 (50,0%), диссеминированный – 12 (28,6%), фиброзно-кавернозный – 3 (7,1%), казеозная пневмония – 1 (2,4%). Деструкция легочной ткани имела у 29/42 (69,0%) пациентов.

Сочетание с ВИЧ-инфекцией имелось у 11/42 (26,2%) пациентов. При включении в исследование уровень CD4 составлял от 27 до 978 клеток, среднее – 383 клетки. Все ВИЧ-позитивные пациенты получали АРВТ по назначению АнтиСПИД-центра с учетом лекарственного взаимодействия АРВТ с бедаквилином.

Формирование режима химиотерапии. Основной принцип включения ПТП в схему КРХТ – подтвержденная ЛЧ МБТ к нему. Но в нашем исследовании ЛЧ к бедаквилину не проводилась по причине отсутствия чистой субстанции. Поэтому пациенты, ранее получавшие бедаквилин, в исследования не включались, а у ранее не получавших его предполагалась 100% ЛЧ. Составление схемы КРХТ проводилось в соответствии с протоколом исследования и заключалось в пошаговом выполнении 3 этапов:

1 этап – бедаквилин (назначался всем пациентам);

2 этап – выбор двух ЛЧ ПТП по градации из следующих трех: линезолид, фторхинолон (левофлоксацин/моксифлоксацин), инъекционный (канамицин/амикацин/капреомицин). При сохраненной чувствительности к линезолиду и фторхинолону выбирался безинъекционный режим (линезолид + левофлоксацин/моксифлоксацин). При сочетанной устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину назначался линезолид + инъекционный препарат (при сохранении ЛЧ к ним). К сожалению, в период проведения исследования в ОГАУЗ «ТФМЦ» линезолид был в ограниченном доступе, в связи с чем безинъекционный режим назначался не всем пациентам с наличием показаний и использовалась комбинация фторхинолон + инъекционный препарат;

3 этап – назначение от 1 до 3 ПТП из следующих по градации: циклосерин/теризидон, пиразинамид, этамбутол, протионамид/этионамид, ПАСК для формирования полной схемы из 4–6 ПТП. На этом этапе назначение 1–3 препаратов проводилось следующим образом: распространенный процесс и в схеме есть линезолид – 2 препарата; ограниченный процесс и в схеме есть линезолид – 1 препарат; ограниченный процесс без линезолида – 2 препарата; распространенные процессы без линезолида – 3 препарата.

Соответственно, критерием невключения пациентов в данное исследование становились лишь относительно редко встречаемые комбинации ЛУ МБТ: устойчивость к Bq вне зависимости от ЛЧ к иным ПТП, сочетанная устойчивость к Lzd и Lfx/Mfx, сочетанная устойчивость к Lzd и Km/Am/Cm, сочетанная устойчивость к Lfx/Mfx и Km/Am/Cm, сочетанная устойчивость к Cs и Z и E и Pth/Eth и PAS.

В результате разработан простой пошаговый протокол (рис. 1), который подстраивается под ЛЧ

Таблица 2. Лекарственная устойчивость МБТ к препаратам у обследованных пациентов

Table 2. Drug resistance patterns in the examined patients

Противотуберкулезный препарат	Обследовано пациентов на ЛЧ МБТ (абс.)	Выявлена ЛУ МБТ	
		абс.	%
Этамбутол	41	34	82,9
Протионамид / Этионамид	41	32	78,0
Пиразинамид	40	29	72,5
Канамицин	41	17	41,5
ПАСК	41	7	17,1
Офлоксацин	41	6	14,3
Капреомицин	41	6	14,3
Амикацин	40	5	12,5
Моксифлоксацин (0,5 г)	40	4	10,0
Левофлоксацин	40	4	10,0
Линезолид	40	0	0,0
Циклосерин	41	0	0,0



Рис. 1. Пошаговый протокол формирования индивидуальной полной схемы КРХТ

Fig. 1. Step-by-step protocol for compilation of individual complete chemotherapy regimen

МБТ у конкретного пациента, в отличие от жестко стандартизованных схем КРХТ в иностранных исследованиях. Частота назначения ПТП представлена на рис. 2. Отметим, что высокая частота применения инъекционных препаратов (81,0%) связана с ограниченным доступом к линезолиду на момент проведения исследования, этим же объясняется высокая частота назначения ПАСК (40,5%), а еще высоким уровнем устойчивости возбудителя к Z, E, Pth среди пациентов, включенных в исследование.

Структура КРХТ. Срок лечения – 10 месяцев, интенсивная фаза (ИФ) – 4 месяца, поддерживающая фаза (ПФ) – 6 месяцев. В случае начала пациентом лечения по стандартизованному 4 режиму ХТ (при обнаружении возбудителя МГМ при выявлении случая МЛУ туберкулеза) срок лечения до включения пациента в данное исследование (после получения ТЛЧ на жидкой среде в среднем составил 25 дней) засчитывался в интенсивную фазу КРХТ при условии отсутствия в схеме стандартного 4 режима ХТ более 1 противотуберкулезного препарата, к которому имела устойчивость МБТ. Бедаквилин назначался на весь срок лечения по КРХТ (10 мес.). При переходе к ПФ отменялся инъекционный ПТП (в случаях его использования в ИФ), в случае безинъекционного режима схема оставалась без изменений или отменялся препарат, выбранный на 3 шаге при составлении полной схемы КРХТ (чаще всего ПАСК). На период ПФ в схеме оставалось не менее 4 ПТП.

Применение хирургических методов и коллапсотерапии. При необходимости применения

резекционной хирургии операции выполнялись со 2-го месяца лечения, ИФ продолжалась или продолжалась на 2 месяца после выполнения операции. Длительность ПФ не изменялась. При применении клапанной бронхоблокации срок лечения не изменялся. Прооперированы 2 (4,8%) пациента по поводу формирования туберкулем (резекция С1-2) на 2 и 4 месяце КРХТ. Клапанная бронхоблокация по поводу полостей распада применена у 3 (7,1%) пациентов.

Организационная форма проведения КРХТ. Протокол КРХТ не требовал начала КРХТ или проведения всего КРХТ в круглосуточном стационаре. Из 42 пациентов 29 (69,0%) начали КРХТ в круглосуточном стационаре, 13 (31,0%) в стационар-замещающих условиях. Только 4 (9,5%) пациента находились весь период КРХТ в круглосуточном стационаре (все по социальным показаниям: 2 – лица БОМЖ, 2 – жители других территорий). После выписки из круглосуточного стационара пациенты продолжали КРХТ по месту жительства: 10 (23,1%) пациентов в дневном стационаре или стационаре на дому в г. Томске, 13 (31,0%) пациентов во фтизиатрических кабинетах или фельдшерских пунктах районов Томской области.

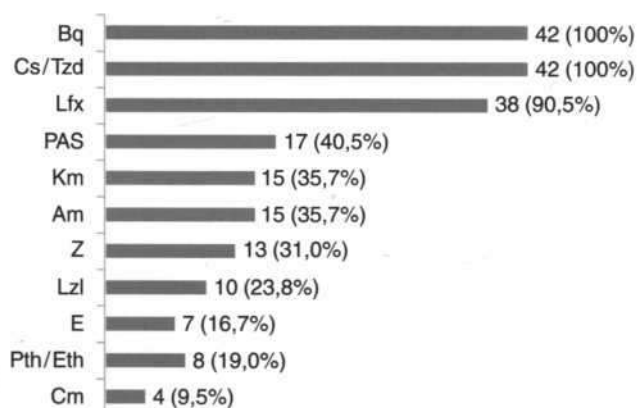


Рис. 2. Частота назначения ПТП в схемах КРХТ

Fig. 2. The frequency of prescribing anti-tuberculosis drugs within chemotherapy regimens

Результаты исследования

Результаты лечения представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, завершили лечение в соответствии с протоколом исследования 36 пациентов, у них курс ХТ был признан эффективным (100,0%).

Таблица 3. Исходы лечения больных по КРХТ

Table 3. Treatment outcomes

Всего пациентов	Исходы									
	Эффективный курс		Неэффективный курс		Умерло пациентов				Прерывание курса	
	абс. число	%	абс. число	%	от ТБ		не от ТБ		абс. число	%
42	36	85,7%	0	0	0	0	1	2,4%	5	11,9%

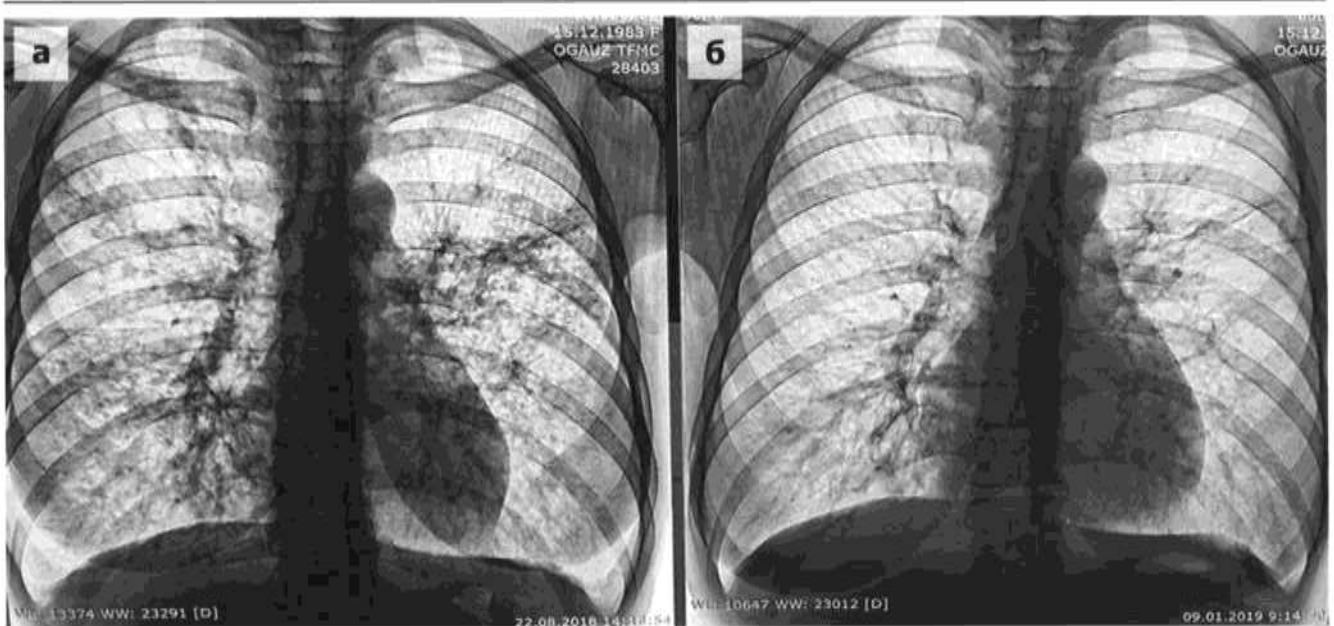


Рис. 3. Пациент В., диагноз: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада МБТ (+). МЛУ (ЛУ: H R S E Z Pth PAS). Рентгенограммы: а) начало КРХТ; б) окончание КРХТ

Fig. 3. Patient V., diagnosis: infiltrative pulmonary tuberculosis in the decay phase, MTB (+). MDR (Resistant to: H, R, S, E, Z, Pth, and PAS). Chest X-ray a) at the beginning of chemotherapy b) by the completion of chemotherapy

Результаты лечения 11 пациентов с ВИЧ-инфекцией оказались ниже общей эффективности за счет прерывания курса ХТ: 6 (54,5%) излечено, 4 (36,4%) прервали курс, 1 (9,1%) умерла от ВИЧ-инфекции.

Причина смерти этой пациентки – прогрессирование ВИЧ-инфекции, диагноз – ВИЧ-инфекция 4В стадии с распространенным ТБ процессом – казеозная пневмония, осложненная эмпиемой плевры, с пре-ШЛУ возбудителя (ЛУ к H, R, S, E, Z, Pth,

Km, Am, Cm). Смерть наступила на 4 месяце КРХТ, пациентка была абациллирована по методу посева с 3 месяца КРХТ.

Прерывание КРХТ зарегистрировано у 5 пациентов, по срокам лечения на 1-ом, 4-ом, 5-ом и 6-ом месяцах. Причина прерывания – синдром зависимо. Причина прерывания – синдром зависимости от психоактивных веществ (4 пациента – потребители инъекционных наркотических средств, 1 – страдает хроническим алкоголизмом). 4 пациента,



Рис. 4. Пациент М., диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез легких МБТ (+), пре-ШЛУ (ЛУ: H R S E Z Pth Km). Рентгенограммы: а) начало КРХТ; б) окончание КРХТ

Fig. 4. Patient M., diagnosis: fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, MTB (+), pre-XDR (Resistant to: H, R, S, E, Z, Pth, and Km). Chest X-ray a) at the beginning of chemotherapy b) by the completion of chemotherapy

Таблица 4. Нежелательные явления, потребовавшие коррекции схемы КРХТ (n=7)

Table 4. Adverse events requiring amendment of chemotherapy regimen (n = 7)

Вид НЯ	Пациенты, абс. (%)	Вероятный препарат	Мероприятия коррекции
Ототоксичность, вестибулотоксичность	3 (7,1%)	канамицин, амикацин	2 пациента – отмена инъекционного ПТП (на 4 мес. лечения), 1 пациент – замена Км на Ст (на 2 мес. лечения)
Лекарственный гепатит	1 (2,4%)	пиразинамид	замена пиразинамида на ПАСК
Гастрит	1 (2,4%)	протионамид	отмена протионамида
Психиатрические (тревожность)	1 (2,4%)	циклосерин	замена циклосерина на теризидон
Периферическая нейропатия	1 (2,4%)	линезолид	снижение дозы до 0,3 г

прервавшие КРХТ после завершения ИФ (средний срок КРХТ $5,0 \pm 0,8$ мес), были абациллированы. После прерывания КРХТ к врачу-фтизиатру не обращались, к повторному лечению не приступили, однако в срок от 1–5 лет после прерывания обращались за медицинской помощью к врачам разных специальностей, жалоб со стороны органов дыхания не предъявляли. Исходя из этого, можно предположить, что прогрессирования туберкулезного процесса не было и они не представляют эпидемической опасности.

Отметим, что у пациентов, эффективно завершивших КРХТ, наблюдалась хорошая рентгенологическая динамика: регрессирование очагово-инfiltrативных изменений и закрытие полостей распада к моменту окончания 10-месячного КРХТ. Примеры рентгенологической картины у пациентов на начало и конец КРХТ представлены на рис. 3, 4.

Переносимость КРХТ пациентами была удовлетворительной. Серьезных неблагоприятных реакций, потребовавших отмены лечения, не было.

У 35/42 (83,3%) пациентов нежелательных явлений (НЯ), требовавших коррекции схемы КРХТ зарегистрировано не было, у 7/42 (16,7%) пациентов НЯ были. Распределение НЯ по видам и мероприятиям коррекции представлены в табл. 4.

Наблюдение после завершения КРХТ проведено у 36 пациентов с эффективным курсом по состоянию на май 2023 г. Рецидив туберкулеза зарегистрирован у 1 (2,8%) пациентки. Под наблюдением ОГАУЗ «ТФМЦ» находятся 20 (55,6%) пациентов, выбыли из Томской области 6 (16,7%) пациентов (5 – в другие регионы РФ, 1 – в УФСИН), умерли 10 (27,8%) пациентов. Срок наблюдения у 20 пациентов, находящихся под наблюдением ОГАУЗ «ТФМЦ», составляет от 29 до 60 месяцев, случаев рецидива туберкулеза не зарегистрировано.

Срок наблюдения у 6 пациентов, выбывших из Томской области, составляет от 41 до 61 месяца,

случаев рецидива туберкулеза по данным ФРБТ и ФСИН не зарегистрировано.

Срок наблюдения у 10 умерших пациентов составил от 1 до 40 месяцев, причины смерти по актам патологоанатомического исследования: у 3 – ВИЧ-инфекция, у 2 – онкология, у 1 – COVID-19, у 1 – цирроз печени, у 1 – ОНМК, у 1 – сепсис, у 1 – бактериальная пневмония. У 9 пациентов по данным актов патологоанатомического исследования активного туберкулеза не выявлено. У 1 пациентки по акту патологоанатомического исследования подтвержден туберкулез, зарегистрированный прижизненно (пациентка с рецидивом ТБ после эффективного курса КРХТ).

Рецидив туберкулеза выявлен у пациентки с ВИЧ-инфекцией через 36 месяцев после эффективно завершеного КРХТ. При включении пациентки в КРХТ в 2017 г. у нее был неоднократно подтвержденный посевом МЛУ ТБ (устойчивость H R S). Рецидив ТБ зарегистрирован в 2021 г. на фоне отрыва пациентки от АРВТ. При этом у пациентки неоднократно подтвержден методом посева и МГМ лекарственно-чувствительный ТБ. С учетом этих данных рецидив ТБ у пациентки следует рассматривать не как эндогенную реактивацию ранее излеченного ТБ процесса, а как новый случай заболевания ТБ вследствие реинфицирования МБТ.

Заключение

Лечение пациентов с МЛУ ТБ коротким режимом ХТ с применением доступных в настоящее время в РФ ПТП показало высокую эффективность (85,7%) и низкий уровень рецидивов (2,8%). Сокращение срока лечения пациентов с МЛУ ТБ не несет рисков по снижению эффективности лечения и увеличению числа рецидивов при условии отсутствия в схеме ХТ препаратов, к которым имеется ЛУ возбудитель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8–12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
3. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45.
4. Дегтярева С. Ю., Кузнецова Т. А., Зимина В. Н. Использование коротких пероральных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 68–73. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-68-73>
5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19–22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>
6. Марьяндышев А. О., Кулижская А. И., Химова Е. С., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Преснова С. Э., Курочкина Н. П., Сотников А. С., Лещева Н. А., Васильева И. А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 5–10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>
7. Николенко Н. Ю., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
8. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56–62.
9. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата «Бедаквиллин» у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45–50.
10. Туберкулёз у взрослых. Клинические рекомендации. Год утверждения: 2022. Возрастная категория: взрослые. Москва, 50 с. URL: https://gonkbt.mznsn.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf [Дата обращения 23.07.2023]
11. van Deun A., Maug A. K. J., Salim M. A. H., Das P. K., Sarker M. R., Daru P. et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* // 2010. – Vol. 182, № 5. – P. 684–92.
12. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. – P. 12. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> [Дата обращения 04.06.2023]
13. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. – P. 42. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> [Дата обращения 01.04.2023]
1. Borisov S. E., Filippov A. V., Ivanova D. A., Ivanushkina T. N., Litvinova N. V., Garmash Yu. Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>
2. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
3. Golubchikov P. N., Kruk E. A., Mishustin S. P., Petrenko T. I., Kudlay D. A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38–45. (In Russ.)
4. Degtyareva S. Yu., Kuznetsova T. A., Zimina V. N. Use of short oral regimens for treatment of drug resistant tuberculosis in a patient with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 1, pp. 68–73. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-68-73>
5. Zhukova E. M., Vokhminova L. G., Kudlay D. A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>
6. Maryandyshov A. O., Kulizhskaya A. I., Khimova E. S., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Presnova S. E., Kurochkina N. P., Sotnikov A. S., Lescheva N. A., Vasilyeva I. A. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>
7. Nikolenko N. Yu., Kudlay D. A., Doktorova N. P. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika, Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
8. Stavitskaya N. V., Felker I. G., Zhukova E. M., Tlif A. I., Doktorova N. P., Kudlay D. A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56–62. (In Russ.)
9. Tikhonova L. Yu., Sokolova V. V., Tarasyuk I. A., Ekimenko A. M., Cherenkova M. A., Kudlay D. A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45–50. (In Russ.)
10. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. Approved in 2022. Возрастная категория: взрослые. Moscow, 50 p. Available: https://gonkbt.mznsn.ru/media/cms_page_media/5893/klin-rek-tub-vzroslyih-2022_1.pdf Accessed on July 23, 2023.
11. van Deun A., Maug A. K. J., Salim M. A. H., Das P. K., Sarker M. R., Daru P. et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 5, pp. 684–92.
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. pp. 12. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> Accessed June 04, 2023.
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. pp. 42. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> Accessed April 1, 2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ГАУЗ «Яйская районная больница»
652100, Россия, Кемеровская область, гмт Яя,
ул. Авиационная, д. 32
Тел.: +7 (964) 093-21-54

Yaya District Hospital
32, Aviatzionnaya St., Yaya, Kemerovo Region,
Russia, 652100
Phone: +7 (964) 093-21-54

Голубчиков Петр Николаевич

Участковый врач-фтизиатр
E-mail: golubchikov_petr@mail.ru

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический
медицинский центр»
634009 Россия, г. Томск, ул. Р. Люксембург, д. 17

Щегерцов Дмитрий Юрьевич

Заведующий отделением для больных
с МЛУ возбудителя № 2
Тел.: +7 (3822) 91-13-55
E-mail: ShegercovDY@stoptb.tomsk.ru

Степанова Екатерина Петровна

Заведующая отделением для больных ТБ органов дыхания
Тел.: +7 (3822) 91-14-75
E-mail: StepanovaEP@stoptb.tomsk.ru

Правдина Ирина Ивановна

Заведующая дневным стационаром
Тел.: +7 (3822) 901771
E-mail: PravdinaII@stoptb.tomsk.ru

Першина Ирина Юрьевна

Заведующая стационаром на дому
Тел.: +7 (3822) 70-17-71
E-mail: PershinaIY@stoptb.tomsk.ru

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза»

МЗ РФ
630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а
Тел.: +7(383) 203-83-58

Петренко Татьяна Игоревна

Д.м.н., главный научный сотрудник
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Petr N. Golubchikov

District Phthisiologist
Email: golubchikov_petr@mail.ru

Tomsk Phthisiopulmonology
Medical Center
17, R. Luxemburg St., Tomsk, 634009

Dmitry Yu. Schegertsov

Head of Multiple Drug Resistant
Tuberculosis Department no. 2
Phone: +7 (3822) 91-13-55
Email: ShegercovDY@stoptb.tomsk.ru

Ekaterina P. Stepanova

Head of Respiratory Tuberculosis Department
Phone: +7 (3822) 91-14-75
Email: StepanovaEP@stoptb.tomsk.ru

Irina I. Pravdina

Head of Day Center
Phone: +7 (3822) 901771
Email: PravdinaII@stoptb.tomsk.ru

Irina Yu. Pershina

Head of Hospital at Home
Phone: +7 (3822) 70-17-71
Email: PershinaIY@stoptb.tomsk.ru

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Russian Ministry of Health
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-83-58

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher
Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Поступила 06.05.2023

Submitted as of 06.05.2023



Коррекция нежелательных явлений при лечении туберкулеза у пациентки с системной красной волчанкой

М. И. РОМАНОВА¹, Э. В. ВАНИЕВ¹, Д. О. ЧУРКИН¹, А. В. АБРАМЧЕНКО^{1,2}, А. И. ГАЙДА¹, О. В. ЛОВАЧЕВА¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹

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

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ Представлен клинический случай химиотерапии лекарственно-чувствительного быстро прогрессирующего туберкулеза легких у пациентки с системной красной волчанкой, получающей постоянно глюкокортикостероиды. Из-за возникших нежелательных явлений при использовании схемы из препаратов 1 ряда была проведена их полная отмена и сразу переход на препараты 2 ряда. Своевременное решение о полной отмене схемы ХТ препаратами 1 ряда, вызвавшей НЯ, бесперебойное начало введения индивидуальной схемы (Bq, Lzd, Lfx, Tzd) позволило добиться у пациентки излечения туберкулеза легких и бронхов. При этом были получены данные об эффективном и безопасном использовании схемы (Bq, Lzd, Lfx, Tzd) для лечения туберкулеза на фоне приема ГКС по поводу СКВ.

Ключевые слова: туберкулез, системная красная волчанка, бедаквилин, теризидон, коморбидность, глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Романова М. И., Ваниев Э. В., Чуркин Д. О., Абрамченко А. В., Гайда А. И., Ловачева О. В., Самойлова А. Г. Коррекция нежелательных явлений при лечении туберкулеза у пациентки с системной красной волчанкой // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 80–86. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-80-86>

Management of Adverse Events during Treatment of Tuberculosis in the Patient with Systemic Lupus Erythematosus

M. I. ROMANOVA¹, E. V. VANIEV¹, D. O. CHURKIN¹, A. V. ABRAMCHENKO^{1,2}, A. I. GAYDA¹, O. V. LOVACHEVA¹, A. G. SAMOYLOVA¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT The article describes a clinical case of chemotherapy for drug susceptible rapidly progressive pulmonary tuberculosis in a patient with systemic lupus erythematosus taking glucocortico-steroids on regular basis. Due to adverse events that occurred when using the regimen of first line drugs, the patient discontinued taking first line drugs and was immediately switched to second line drugs. A timely decision to completely cancel the chemotherapy regimen with first line drugs that caused AE, the immediate start of the individual regimen (Bq, Lzd, Lfx, and Tzd) made it possible to cure pulmonary and bronchial tuberculosis in this patient. At the same time, data were obtained on the effective and safe use of tuberculosis treatment regimen (Bq, Lzd, Lfx, and Tzd) while taking GCS for SLE.

Key words: tuberculosis, systemic lupus erythematosus, bedaquiline, terizidone, comorbidity, glucocortico-steroids.

For citations: Romanova M. I., Vaniev E. V., Churkin D. O., Abramchenko A. V., Gayda A. I., Lovacheva O. V., Samoylova A. G. Management of adverse events during treatment of tuberculosis in the patient with systemic lupus erythematosus. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 80–86 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-80-86>

Для корреспонденции:
Романова Мария Игоревна
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru

Correspondence:
Maria I. Romanova
Email: RomanovaMI@nmrc.ru

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с разнообразием проявлений. Заболевание характеризуется периодами обострений и относительных ремиссий, в патологический процесс вовлекаются органы или системы органов в различных комбинациях [11].

Известно, что инфекционные осложнения у четверти больных СКВ становятся причиной смерти. Риск их развития связан как с люпус-опосредованными факторами, так и с терапией глюкокортикостероидами (ГКС) и другими иммуносупрессантами [4, 9].

Согласно литературным данным, частота заболевания туберкулезом у пациентов с СКВ находится в прямой зависимости от уровня распространен-

ния туберкулеза в популяции. В странах с низким бременем туберкулеза коморбидность этих двух заболеваний не достигает 2% среди пациентов, получающих ГКС и другие иммуносупрессивные препараты (США 0%, Греция 0,6%, Франция и Испания 1,35%) [3]. В Турции ежегодная заболеваемость туберкулезом среди пациентов с СКВ достигает 150 на 100 тыс. пациентов, в Индии 2450 на 100 тыс. пациентов [6, 8]. Высокая заболеваемость туберкулезом у больных СКВ в первую очередь связана с использованием иммуносупрессивной терапии [5]. Также имеет значение нарушение иммунной системы при СКВ (снижение функции макрофагов, В-клеток и естественных киллеров, дендритных клеток, замедленные реакции гиперчувствительности), что может привести к трансформации латентной туберкулезной инфекции в туберкулез или, при инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ), к быстрому развитию и прогрессированию заболевания [5, 6, 8]. У больных СКВ при развитии туберкулеза преобладают милиарные (до 50% случаев) и внелегочные формы [10]. Несвоевременность диагностики туберкулеза у больных СКВ связана со стертой клинической картиной на фоне приема ГКС [1]. Лечение туберкулеза у пациентов с СКВ также является сложным процессом, что обусловлено сочетанием различных медикаментозных препаратов, нежелательными явлениями, сопровождающими их применение на фоне осложнений, вызванных длительным течением СКВ.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т. (50 лет) поступила 27.09.2021 для обследования и лечения в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ. Из анамнеза известно, что в возрасте 14 лет у нее впервые диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), лечение не проводилось. Через год появилась общая слабость, субфебрильная лихорадка, усилилась анемия. Был назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут, что дало эффект в виде нормализации температуры и купирования слабости. После дообследования в стационаре подростка с АИГА, на основании стойкой ложноположительной реакции Вассермана (при лабораторном подтверждении отсутствия сифилиса), обнаружения ЛЕ-клеток, нарастания титра антинуклеарного фактора (АНФ) до 1:320, состояние было расценено как системная красная волчанка. Клинических проявлений активности заболевания отмечено не было, доза преднизолона составила 10 мг/сут.

В возрасте 16 лет у пациентки впервые обнаружена тромбоцитопения до 85 тыс/мкл на фоне отмены преднизолона. Проведено 6 плазмаферезов, на фоне метилпреднизолона (4 мг/сут) и аспирина (0,25 мг/сут) показатели крови нормализовались. Далее пациентка постоянно получала преднизолон в дозе 10 мг/сут.

В период с 19 до 31 года у пациентки регулярно возникали обострения СКВ, сопровождавшиеся артритом, артралгиями мелких суставов кистей рук, утренней скованностью, болями в межлопаточной области и шее. Пациентка самостоятельно увеличивала дозу преднизолона до 20 мг/сут, потом постепенно снижала до 10 мг/сут. При очередной госпитализации в возрасте 34 лет (20 лет после начала заболевания) были выявлены признаки цереброваскулита, акомплементемия, титр АНФ 1:80. Тогда дозировка глюкокортикоидов была увеличена до 30 мг/сут, с предшествующей пульс-терапией преднизолоном 1000 мг в/в, также проводилось лечение циклофосфаном, винпоцетином, пентоксифином, глицином, ацетазоламидом. После выписки из стационара доза преднизолона в течение года постепенно была снижена с 30 до 10 мг/сут. Продолжена пульс-терапия циклофосфаном 400 мг в/в капельно 1 раз в месяц, всего № 6.

У пациентки с 36 до 39 лет было несколько эпизодов обострения СКВ, сопровождавшихся артралгиями, припухлостью фаланг пальцев рук, отеками нижних конечностей, общей слабостью, головокружением. Госпитализации в ревматологическое отделение для коррекции терапии были ежегодными, проводилась пульс-терапия раствором преднизолона и циклофосфана для снижения активности СКВ.

В возрасте 50 лет у пациентки был ишемический инсульт. Во время стационарного лечения по этому поводу больная дообследована, и при КТ ОГК (от 05.05.2021) выявлено объемное образование в корне левого легкого. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и тест T-SPOT.TB дали отрицательные результаты. Рекомендовано динамическое наблюдение, далее при КТ ОГК от 08.09.2021 отмечена отрицательная динамика – появление зоны инфильтрации в верхней доле левого легкого и бронхогенной двусторонней диссеминации (рис. 1).

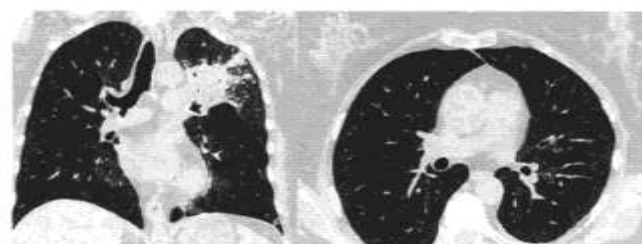


Рис. 1. КТ ОГК от 08.09.2021 пациентка Т.

Fig. 1. Chest CT as of September 08, 2021, Patient T.

Для диагностики госпитализирована в стационар, где выполнена бронхоскопия с биопсиями. Данных об опухолевом процессе в легких не получено. Из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, выполненного во время бронхоскопии из зоны поражения легкого, методом ПЦР была получена ДНК *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), не содержащая мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью (табл. 1).

Таблица 1. Мониторинг мокроты и жБАЛ на МБТ

Table 1. Monitoring of sputum and BAL for Mycobacterium tuberculosis

Дата забора / материал	Метод и результаты				Лекарственная чувствительность МБТ
	МСК	ПЦР	ВАСТЕС	ППС	
11.09.2021 / жБАЛ	отр	ДНК МБТ	–	–	сохранена
11.09.2021 / мокрота	отр	отр	–	–	–
24.09.2021	Поступление в НМИЦ ФПИ				
25–27.09.2021 / мокрота	1+	ДНК МБТ	Получен рост	Получен рост	сохранена
25.10.2021 / мокрота	отр	отр	отр	отр	–
14.12.2021 / мокрота	отр	отр	отр	отр	–
25.02.2022 / мокрота	отр	ДНК МБТ	отр	отр	сохранена
08.04.2022 / мокрота	отр	отр	отр	отр	–

Примечание: МСК – микроскопия; ПЦР – молекулярно-генетические методы; ВАСТЕС – посев на жидкие среды; ППС – посев на плотные питательные среды.

Пациентка направлена в противотуберкулезный стационар ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе обсеменения, МБТ (–) (ЛЧ МБТ сохранена к рифампицину и изониазиду), 1 ГДУ. Сопутствующий диагноз: СКВ хронического течения с поражением ЦНС (цереброваскулит), суставов (артрит в анамнезе, артралгии), гематологические нарушения (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения в анамнезе), волчаночный нефрит (вне обострения), длительное лечение кортикостероидами и цитостатиками. Вторичный антифосфолипидный синдром (тромбоцитопения в анамнезе, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину – Ig M, Ig G). Нефроптоз правой почки. Болезнь Иценко – Кушинга гипофизарного происхождения. Вертеброгенный мышечно-тонический синдром. Последствия нетравматического внутречерепного кровоизлияния по ишемическому типу с геморрагическим пропитыванием. Стенокардия напряжения, ФК II. Суправентрикулярная экстрасистолия. Асептический некроз головки правой бедренной кости. Лекарственный остеопороз.

Кифосколиотическая деформация шейного отдела позвоночника, функциональный блок сегментов С4–С5, С5–С6, С6–С7.

На момент госпитализации в НМИЦ ФПИ (24.09.2021) получала метилпреднизолон 8 мг, гидроксихлорохин 200 мг, эноксапарин натрия 40 мг, розувастатин 10 мг, холекальцеферол 10 мл, алендронатнатрия 70 мг. При поступлении общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Сознание ясное. Температура в пределах нормы. Рост 160 см. Масса тела 62 кг. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы обычной окраски, наблюдаются множественные экхимозы на руках и ногах. Отеков нет, периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких при аускультации дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД – 17 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 76 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. В общем анализе крови (ОАК) отмечено повышение лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, СОЭ, снижение моноцитов (табл. 2).

Таблица 2. Мониторинг показателей общего и биохимического анализов крови

Table 2. Monitoring of parameters of general blood count and blood chemistry

Дата	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	Нейтр., × 10 ⁹ /л	Лимф., × 10 ⁹ /л	Мон., × 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л
25.09.2021	118	12,32	9,68	1,43	0,97	50	27,47	25	15
28.09.2021	Начало химиотерапии								
9.10.2021	117	7,00	4,68	1,25	0,74	49	91,26	76	102
12.10.2021	Отмена ХТ. С 13.10.21 – 20.10.21 – разворачивание индивидуальной ХТ								
25.10.2021	115	8,47	5,72	1,56	0,96	38	7,37	13	19
20.12.2021	130	10,87	8,02	1,87	0,83	10	3,66	11	14
24.02.2022	133	6,37	4,95	2,52	0,79	4	2,3	6	15
12.05.2022	133	9,56	5,22	2,6	0,84	9	2,71	9	14
Норма	(110–180)	4–10,5	1,8–5,5	0,1–0,9	1,2–3	1–10	0–0,5	0–50	0–50

В биохимическом анализе (БХА) крови повышен СРБ (табл. 2). В анализе мокроты 25–27.09.2021 были обнаружены МБТ уже всеми методами, включая бактериоскопию и ДНК МБТ, что свидетельствовало о прогрессировании туберкулеза. Лекарственная устойчивость МБТ отсутствовала (табл. 1).

По решению врачебной комиссии и консультаций со специалистами по сочетанной патологии из всех препаратов, которые пациентка получала на момент поступления, продолжен прием только метилпреднизолона в дозе 7 мг/сут и эноксапарина натрия.

Химиотерапия туберкулеза начата 28.09.2021 по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза: изониазид (H), рифампицин (R), через 3 дня добавлен этамбутол (E), со 02.10.2021 присоединен пипразинамид (Z), то есть сформирована полная схема. С 08.10.2021 (на 7 день после ежедневного приема полной схемы и на 11 день приема изониазида и рифампицина) зафиксированы: подъем температуры (преимущественно в вечернее время) до 37,7°C, выраженная слабость, приступы тошноты, потеря аппетита. В ОАК от 09.10.2021 отмечена нормализация лейкоцитов – $7,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – $4,48 \times 10^9/\text{л}$, моноцитов – $0,74 \times 10^9/\text{л}$, незначительное уменьшение СОЭ (табл. 2). При этом в БХА крови – зафиксировано повышение АЛТ, АСТ и СРБ (табл. 2), что с учетом появившихся клинических проявлений указывало на возникновение даже на фоне ГКС нежелательных явлений (НЯ) на противотуберкулезные препараты.

Для установления динамики процесса в легких к моменту ухудшения состояния, пациентке было досрочно проведено КТ ОГК 12.10.2021, при котором зафиксирована по сравнению с предыдущим КТ ОГК от 08.09.2021 дальнейшая отрицательная динамика в виде увеличения объема инфильтрации в S1-S2 левого легкого, появления новых и увеличение распространенности уже имевшихся участков по типу «деревя в почках» и субсолидных узелков (рис. 2). То есть за 35 дней произошла отрицательная КТ динамика туберкулезного процесса, при этом прием ГКС был постоянным, а химиотерапия туберкулеза продолжалась всего 11 дней и установить ее эффективность не представлялось возможным, хотя нормализовались показатели общего анализа крови.

Учитывая быстрое прогрессирование туберкулеза, невозможность отмены ГКС и появление НЯ

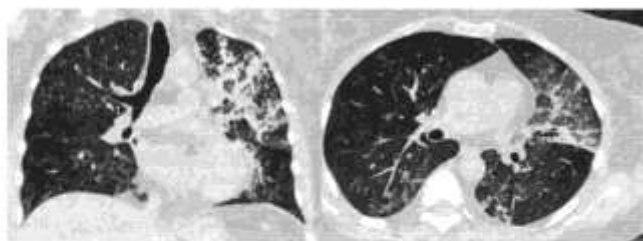


Рис. 2. КТ ОГК от 12.10.2021 пациентки Т.
Fig. 2. Chest CT as of October 12, 2021, Patient T.

на противотуберкулезные препараты первого ряда, врачебная комиссия приняла решение о полной замене схемы ХТ на индивидуальный режим с поэтапным назначением бедаквилина (Bq) (без дозы насыщения), линезолида (Lzd) – 0,6 г/сут, левофлоксацина (Lfx) – 0,5 г/сут, теризидона (Tzd) – 0,5 г/сут. Прием метилпреднизолона (7 мг/сут) и эноксапарина натрия продолжен. Схема химиотерапии препаратами 1 ряда была отменена 12.10.2021, а 13.10.2021 начато развертывание индивидуальной схемы: сначала Bq (без дозы насыщения), через сутки – Lzd и Lfx, через 6 дней добавлен Tzd. Через сутки после отмены схемы, вызвавшей НЯ, пациентка отметила улучшение общего самочувствия, уменьшение тошноты, нормализацию температуры. Через два дня – тошноты нет, нормализовался аппетит, уменьшилась общая слабость. При контрольных лабораторных анализах через 13 дней после отмены предыдущего и начала индивидуального режима отмечено значительное улучшение лабораторных показателей, что свидетельствовало о купировании НЯ и хорошей переносимости новой схемы ХТ (табл. 2). Уже 25.10.2021 (табл. 1) был получен отрицательный (всеми методами) анализ мокроты на МБТ (на этот момент было получено 11 доз препаратов 1 ряда + 13 доз индивидуальной схемы). Это показывает, что препараты 1 ряда были эффективны в отношении МБТ, но продолжение их приема было невозможно из-за НЯ.

При следующем контрольном КТ ОГК через 2 месяца (15.12.2021) зафиксирована положительная динамика: уменьшилось количество участков по типу «деревя в почках» и субсолидных узелков во всех отделах обоих легких, при этом выявлено изменение в виде ателектаза в S1-S2 левого легкого (рис. 3).

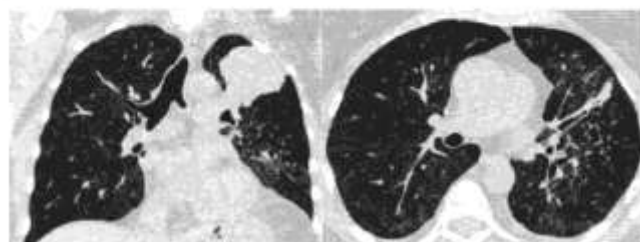


Рис. 3. КТ ОГК от 15.12.2021 пациентки Т.
Fig. 3. Chest CT as of December 15, 2021, Patient T.

Для диагностики состояния бронхов в зоне ателектаза была выполнена ФБС, которая выявила мембранозный стеноз устья верхнезонального бронха левого легкого 1 степени и стеноз В1-2 слева 3 степени. Заключение: посттуберкулезный стеноз бронхов, в результате которого сформировался ателектаз дренируемых ими сегментов легкого. Лечение продолжено без изменений, дальнейшая динамика лабораторных показателей была положительной (табл. 2).

При КТ ОГК от 09.02.2022 – дальнейшая положительная динамика: ателектаз S1-2 левого легкого с четкими границами, объем его уменьшается за счет уплотнения, в других отделах левого легкого и в правом легком – выраженное уменьшение количества и объема изменений по типу «дерево в почках» и субсолидных узелков (рис. 4).

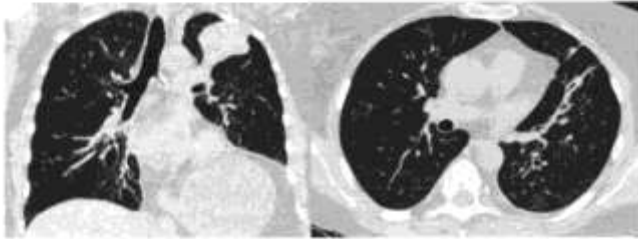


Рис. 4. КТ ОГК от 09.02.2022 пациентка Т.

Fig. 4. Chest CT as of February 09, 2022, Patient T.

В интенсивную фазу ХТ получено 180 доз ПТП (учитывая препараты 1 ряда, так как к ним была сохранена чувствительность МБТ). Решением ВК от 19.04.2022 пациентка переведена на фазу продолжения ХТ – Lzd 0.6, Tzd 0.5, Lfx 0.5 в амбулаторных условиях по месту жительства.

При выписке из НМИЦ ФПИ. Основной диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, фаза обсеменения, туберкулез в-зонального и В-1-2 бронхов левого легкого в стадии излечения с формированием стеноза, МБТ (+) 1 ГДУ.

Сопутствующий диагноз: СКВ хронического течения с поражением ЦНС, суставов, гематологические нарушения, волчаночный нефрит, длительное лечение кортикостероидами и цитостатиками. Вторичный антифосфолипидный синдром. Нефроптоз правой почки. Болезнь Иценко – Кушинга гипофизарного происхождения. Вертеброгенный мышечно-тонический синдром. Последствия не-traumaticкого внутричерепного кровоизлияния по ишемическому типу. Стенокардия напряжения, ФК II. Суправентрикулярная экстрасистолия.

Асептический некроз головки правой бедренной кости. Лекарственный остеопороз. Кифосколиотическая деформация позвоночника.

ХТ туберкулеза у пациентки была завершена после 360 доз, такое решение было принято при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза с учетом следующих факторов: наличие сопутствующего заболевания (СКВ), требующего постоянного приема ГКС, как на фоне противотуберкулезной терапии, так и после ее окончания; недлительного приема препаратов, действующих на МБТ внутриклеточной локализации.

Комментарий

Пациентка, более 35 лет страдающая СКВ, на фоне приема иммуносупрессивной терапии заболела туберкулезом. Процесс выявлен случайно при обследовании по поводу ишемического инсульта – при КТ ОГК обнаружено объемное образование в корне левого легкого. Ожидаемо иммунологические пробы на туберкулез оказались отрицательными из-за медикаментозной иммуносупрессии. Удалось подтвердить диагноз только при исследовании жидкости БАЛ, полученной при бронхоскопии из зоны поражения в легком (обнаружена ДНК МБТ, не содержащая маркеры лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам). Туберкулезный процесс быстро прогрессировал, что показало КТ исследование. Назначенная химиотерапия препаратами 1 ряда, согласно сохраненной лекарственной чувствительности МБТ, осложнилась нежелательными явлениями на 2 неделе приема. Своевременное решение о полной отмене схемы ХТ препаратами 1 ряда, вызвавшей НЯ, бесперебойное начало введения индивидуальной схемы (Bq, Lzd, Lfx, Tzd) позволило добиться у пациентки излечения туберкулеза легких и бронхов. При этом были получены данные об эффективном и безопасном использовании схемы (Bq, Lzd, Lfx, Tzd) для лечения туберкулеза на фоне приема ГКС по поводу СКВ.

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

Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ключкина Н. Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке // РМЖ. – 2015. – № 7. – С. 370.
2. de Luis A., Pigrau C., Pahissa A., Fernández E., Martínez-Vázquez J. M. Infecciones en 96 casos de lupus eritematoso sistémico // Med. Clin (Barc). – 1990. – Vol. 95, № 1. – P. 24. PMID: 2381245.
3. Falagas M. E., Voidonikola P. T., Angelousi A. G. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2007. – Vol. 30, № 6. – P. 477–486. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.010>
4. Janwityanuchit S., Totemchokchyakarn K., Krachangwongchai K., Vatanasuk M. Infection in systemic lupus erythematosus // J. Med. Assoc. Thai. – 1993. – Vol. 76, № 10. – P. 542–548. PMID: 7964223.

REFERENCES

1. Klyukvina N. G. The problem of comorbidity in systemic lupus erythematosus. *RMJ*, 2015, no. 7, pp. 370. (In Russ.)
2. de Luis A., Pigrau C., Pahissa A., Fernández E., Martínez-Vázquez J. M. Infecciones en 96 casos de lupus eritematoso sistémico. *Med. Clin (Barc)*, 1990, vol. 95, no. 1, pp. 24. PMID: 2381245.
3. Falagas M. E., Voidonikola P. T., Angelousi A. G. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007, vol. 30, no. 6, pp. 477–486. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.010>
4. Janwityanuchit S., Totemchokchyakarn K., Krachangwongchai K., Vatanasuk M. Infection in systemic lupus erythematosus. *J. Med. Assoc. Thai.*, 1993, vol. 76, no. 10, pp. 542–548. PMID: 7964223.

- Jick S. S., Lieberman E. S., Rahman M. U., Choi H. K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis. Rheum.* – 2006. – Vol. 55, № 1. – P. 19–26.
- Malaviya A. N., Chandrasekaran A. N., Kumar A., Shamar P. N. Systemic lupus erythematosus in India // *Lupus.* – 1997. – Vol. 6, № 9. – P. 690–700. <https://doi.org/10.1177/096120339700600903>
- Nossent J., Cikes N., Kiss E., Marchesoni A., Nasonova V., Mosca M., Olesinska M., Pokorny G., Rozman B., Schneider M., Vlachoyiannopoulos P. G., Swaak A. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual // *Lupus.* – 2007. – Vol. 16, № 5. – P. 309–317. <https://doi.org/10.1177/0961203307077987>
- Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S., Cefle A., Karaman O., Gul A., Ocal L., Aral O., Konice M. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization // *Lupus.* – 2004. – Vol. 13, № 4. – P. 274–278. <https://doi.org/10.1191/09612033lu529xx>
- Steiger S., Ehreiser L., Anders J., Anders H. J. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials // *Front. Immunol.* – 2022. – № 13. – P. 999704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999704>
- Tam L. S., Li E. K., Wong S. M., Szeto C. C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong // *Scand. J. Rheumatol.* – 2002. – № 31. – P. 296–300.
- Zucchi D., Elefante E., Schilirò D., Signorini V., Trentin F., Bortoluzzi A., Tani C. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. 4–14. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/nolysy>
- Jick S. S., Lieberman E. S., Rahman M. U., Choi H. K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis. Rheum.*, 2006, vol. 55, no. 1, pp. 19–26.
- Malaviya A. N., Chandrasekaran A. N., Kumar A., Shamar P. N. Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*, 1997, vol. 6, no. 9, pp. 690–700. <https://doi.org/10.1177/096120339700600903>
- Nossent J., Cikes N., Kiss E., Marchesoni A., Nasonova V., Mosca M., Olesinska M., Pokorny G., Rozman B., Schneider M., Vlachoyiannopoulos P. G., Swaak A. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*, 2007, vol. 16, no. 5, pp. 309–317. <https://doi.org/10.1177/0961203307077987>
- Sayarlioglu M., Inanc M., Kamali S., Cefle A., Karaman O., Gul A., Ocal L., Aral O., Konice M. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*, 2004, vol. 13, no. 4, pp. 274–278. <https://doi.org/10.1191/09612033lu529xx>
- Steiger S., Ehreiser L., Anders J., Anders H. J. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Front. Immunol.*, 2022, no. 13, pp. 999704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999704>
- Tam L. S., Li E. K., Wong S. M., Szeto C. C. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand. J. Rheumatol.*, 2002, no. 31, pp. 296–300.
- Zucchi D., Elefante E., Schilirò D., Signorini V., Trentin F., Bortoluzzi A., Tani C. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2022, vol. 40, no. 1, pp. 4–14. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/nolysy>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Романова Мария Игоревна
Младший научный сотрудник
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

Ваниев Эдуард Владимирович
Кандидат медицинских наук,
заведующий 2 терапевтическим отделением
E-mail: edik_vaniev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8098-8009>

Чуркин Денис Олегович
Врач-фтизиатр
E-mail: den.chur@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0880-9723>

Гайда Анастасия Игоревна
Кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник
E-mail: GaidaAI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Ловачева Ольга Викторовна
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сопутствующих инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Maria I. Romanova
Junior Researcher
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4132-0049>

Eduard V. Vaniev
Candidate of Medical Sciences,
Head of Therapy Department no. 2
Email: edik_vaniev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8098-8009>

Denis O. Churkin
Phthisiologist
Email: den.chur@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0880-9723>

Anastasia I. Gayda
Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher
Email: GaidaAI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3138-6538>

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Research Department for Differential Diagnostics
and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
117997, г. Москва ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-22-66

Абрамченко Анна Валентиновна

Доцент кафедры фтизиатрии,
младший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики
и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
E-mail: Abramchenko.AV@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Anastasia G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Pirogov Russian National
Research Medical University
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Phone: +7 (495) 434-22-66

Anna V. Abramchenko

Associate Professor of Phthisiology Department, Junior
Researcher of Research Department for Differential
Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent
Infections, National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
Email: Abramchenko.AV@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Поступила 27.02.2023

Submitted as of 27.02.2023



Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью

А. В. КУКУРИКА, Е. И. ВЕСЕЛОВА, А. Б. ПЕРЕГУДОВА

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

РЕЗЮМЕ Проанализированы 57 публикаций, посвященных изучению генетических механизмов формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к бедаквилину, деламаниду, претоманиду, линезолиду и клофазимину. Выявление генетических факторов лекарственной устойчивости МБТ – основа поиска новых мишеней при создании противотуберкулезных препаратов и разработки методов тестирования лекарственной чувствительности.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость, микобактерия туберкулеза, противотуберкулезные препараты, мутации.

Для цитирования: Кукурика А. В., Веселова Е. И., Перегудова А. Б. Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 87–93. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93>

Genetic Aspects of *Mycobacterium Tuberculosis* Resistance to New Anti-Tuberculosis Drugs

A. V. KUKURIKA, E. I. VESELOVA, A. B. PEREGUDOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT We analyzed 57 publications devoted to study of genetic mechanisms of formation of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline, delamanid, pretomanid, linezolid, and clofazimine. Identification of genetic factors of MTB drug resistance make the basis to search for new targets in development of anti-tuberculosis drugs and methods for drug susceptibility testing.

Key words: drug resistance, *mycobacterium tuberculosis*, anti-tuberculosis drugs, mutations.

For citations: Kukurika A. V., Veselova E. I., Peregudova A. B. Genetic aspects of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to new anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 4, pp. 87–93 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) является одной из главных проблем для успешного осуществления противотуберкулезных программ во всем мире. Высокий показатель распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ ТБ) представляет серьезную угрозу для здоровья населения.

Двумя основными причинами возникновения и распространения МЛУ/ШЛУ ТБ остаются передача таких МБТ от человека к человеку и ненадлежащее использование ПТП. Приобретенная лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ формируется вследствие мутаций в генах, кодирующих белки-мишени или белки-модификаторы ПТП.

МБТ обладают природной лекарственной устойчивостью, опосредованной наличием большого числа генов и генетических систем, формирующих

резистом. Частота возникновения мутаций, связанных с формированием ЛУ, варьирует в зависимости от генетических особенностей как штамма МБТ, так и организма-хозяина, их взаимодействия, особенностей метаболизма ПТП. Понимание и анализ генетических факторов ЛУ – один из основных аспектов при разработке новых лекарственных средств (ЛС) и методов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Генетические детерминанты устойчивости хорошо изучены для большинства давно используемых ПТП, а ЛУ к новым и перепрофилированным ЛС остается менее понятной. Установлено, что МБТ формируют биопленочный механизм для взаимодействия новым ПТП. Такие микобактерии зачастую демонстрируют высокую вирулентность за счет заимствования механизма устойчивости от существующих мутантных штаммов. Компенсаторная эволюция, клональная интерферен-

ция, снижение проницаемости клеточной стенки, сверхэкспрессия эффлюксных помп, модификация и модуляция мимикрии мишеней являются ключевыми звеньями формирования ЛУ [47].

Бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm), претоманид (Pa), линезолид (Lzd) и клофазимин (Cfz) весьма перспективны и активно внедряются в схемы химиотерапии ЛУ ТБ [1, 2, 2, 56]. Несмотря на имеющиеся данные об оптимальном клиническом использовании комбинированных схем для минимизации риска возникновения ЛУ [8], описываются случаи резистентности штаммов МБТ к нескольким новым ПТП [23].

Бедаквилин и клофазимин

Bdq ингибирует АТФ-синтазу МБТ путем связывания с субъединицей С, лишая бактерии АТФ. Ранее было доказано, что мутации в гене *atpE*, кодирующем трансмембранную олигомерную С-субъединицу АТФ-синтазы, предотвращают взаимодействие препарата с его мишенью [26, 56]. В большинстве случаев фенотипическая резистентность к Bdq обусловлена мутациями в репрессоре транскрипции *mmpR* (*rv0678*), который кодирует эффлюксную помпу *mmpS5-mmpL5* [3, 8, 53]. Было обнаружено, что нецелевые мутации в генах *rv0678* и *perQ* (Хаа-Про-аминопептидазе) представляют основной механизм устойчивости к Bdq [12, 32, 49, 50] и перекрестной устойчивости к Bdq и Cfz [4, 13, 14, 19, 46, 48, 25]. Мутации в *rv0678* могут быть первым переходным этапом при обнаружении сопротивления низкого уровня, за которым следует высокий уровень устойчивости за счет фиксированных мутаций в *atpE* [18]. Открытие *rv0678* и *perQ* было важным, поскольку, в отличие от *atpE*, мутации в этих генах вызывают лишь умеренное повышение минимальной ингибирующей концентрации (МИК), а воспроизводимость фенотипического ТЛЧ для этих механизмов низкая [27]. Другими генами, предположительно связанными с устойчивостью к Bdq, являются *atpC* и *rv1979c*.

Точный механизм действия Cfz неизвестен, однако препарат оказывает влияние на окислительно-восстановительный цикл МБТ, включая ферментативное восстановление метаболитов НАДН-дегидрогеназой, высвобождение бактерицидных активных форм кислорода, а также дестабилизацию и дисфункцию мембран [10]. Предполагается, что Cfz действует на несколько участков клетки МБТ, что подтверждается низким уровнем развития первичной резистентности в клинических наблюдениях [29, 44]. Устойчивость к Cfz в большей мере обусловлена мутациями в гене *rv0678*, дополнительно сообщается о мутациях в генах *rv1979* (кодирует вероятный мембранный переносчик аминокислот с пермеазной активностью) и *rv2535* (выполняет функцию пептидазы) [52, 54].

По данным некоторых авторов [7, 19, 21, 22], применение Cfz в анамнезе является фактором развития устойчивости МБТ к Bdq по причине мутаций в гене *rv0678*. Также мутации в *rv0678* обнаруживались у больных с МЛУ МБТ, ранее получавших лечение другими ПТП первой и второй линий [52] или появлялись спустя несколько месяцев после окончания приема Bdq [7, 34]. Некоторые группы *Mycobacterium tuberculosis* гиперчувствительны к Bdq и Cfz из-за различных мутаций в гене *mmpL5* и потери его функции [35]. Исследования выявили изоляты МБТ, устойчивые Bdq и Cfz, с отсутствием идентифицируемых мутаций в известных генах [38, 57].

Деламанид и претоманид

Нитроимидазолы нарушают синтез метокси- и кетомиколоиновых кислот – компонентов клеточной стенки МБТ. Оба соединения являются пролекарствами, которые активируются деазафлавин-зависимой нитроредуктазой, кодируемой геном *ddn* [5, 39]. В свою очередь *ddn* превращает пролекарство в три метаболита, которые включают дез-нитро-имидазол и два нестабильных побочных продукта. Соединения дез-нитро-имидазола способствуют анаэробной активности этих соединений за счет образования активных форм азота, включая оксид азота, которые затем могут усиливать уничтожение МБТ макрофагами [10, 53]. Согласно многим исследованиям, устойчивость к Dlm и Pa опосредована мутациями, происходящими в генах, связанных с активацией пролекарства (*ddn* и *fgd1*) [32], или в генах, связанных с путем биосинтеза деазафлавина F420 (*fbiA*, *fbiB* и *fbiC*) [8, 11, 28, 31, 37, 40, 39, 45]. Ген *fbiC* катализирует синтез F0, который вместе с *fbiA* и *fbiB* далее модифицируется в F420, с помощью *fgd1* перерабатывается в восстановленную форму глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [16].

В исследованиях представлены данные о мутациях в гене *rv2983* (*fbiD*), который ранее не связывали с устойчивостью к нитроимидазолам [41, 42]. Выявлено, что это гуанилилтрансфераза, она необходима для синтеза кофактора F420. Исследователи сообщали об устойчивых к Dlm и Pa изолятах МБТ, которые не несут мутаций в известных генах и имеют повышение МИК до 10 раз [13, 36]. Дальнейшие исследования механизмов устойчивости к нитроимидазолам должны стать приоритетом, поскольку препараты являются частью многообещающих пероральных режимов лечения МЛУ/ШЛУ ТБ.

Линезолид

Оксазолидиноны действуют на МБТ путем связывания с V-доменом 50S рибосомной субъединицы, в частности, на центр пептидилтрансферазы, которая включает 23S рРНК и 5S рРНК, тем самым ингибируя связывание тРНК и раннюю стадию син-

Таблица. Генетические механизмы устойчивости МБТ к новым препаратам с противотуберкулезной активностью

Table. Genetic mechanisms of Mycobacterium tuberculosis resistance to new anti-tuberculosis drugs

Препарат (год открытия)	Фармакологическая группа / Механизм действия на МБТ	Ген МБТ (мишень)	Функция гена	МИК (мг/л)
Клоfazимин (1954)	Риминофеназин (бактериостатическое) Связь с ДНК МБТ, выработка реактивного кислорода, подавление роста, энергетического обмена МБТ, транспорта калия	rv0678 rv1979 rv2535 ndh pepQ	Репрессия транскрипции MmpL5 Транспорт аминокислот (пермеаза) Кодировка пептидазы PepQ Окислительно-восстановительные реакции Гидролиз пептидов	0,1–1,2
Линезолид (2000)	Оксазолидинон (бактерицидное) Ингибирование синтеза белка МБТ (50S, 23S субъединиц рибосом)	grlC rrl	Образование рибосомальной пептидилтрансферазы (23S рРНК) Формирование стабильных РНК	0,25–0,5
Бедавилин (2012)	Диарилхинолон (бактерицидное + бактериостатическое) Ингибирование АТФ-синтазы (аденозин-5'-трифосфатсинтазы)	rv0678 atpE pepQ	Репрессия транскрипции MmpL5 Кодировка С-субъединицы АТФ-синтазы Гидролиз пептидов	0,06–1,0
Деламанид (2014) Претоманид (2020)	Нитроимидазолы (бактерицидное) Селективное ингибирование синтеза миколиновой кислоты клеточной стенки МБТ	fbiA fbiB fbiC fgd1 ddn	Биосинтез коэнзима F420 из FO Катализатор окисления глюкозы-6-фосфата до 6-фосфоглюконолактона Преобразование пролекарства в ЛС	0,006–0,24 0,015–0,25

теза белка [6, 10, 41]. Устойчивость к Lzd и новому препарату из класса оксазолидинонов – сутезолиду (Stz) связана прежде всего с мутациями в генах grlI и grlC [8, 53]. Ген grlC кодирует рибосомный белок L3, расположенный на поверхности 50S рибосомной субъединицы, grlI – 23S рРНК [30, 33]. Кроме того, мутации в grlC обуславливают более высокие значения МИК, чем мутации в grlI [55]. Опубликованы данные об исследованиях штаммов с двойной ЛУ к Lzd и Pa (LPDR), в которых сообщалось, что самую высокую частоту мутаций имеет ген grlC [17]. Также в работах описываются неидентифицированные мутации, ассоциированные с устойчивостью к Lzd [15, 56].

Заключение

На основании представленных данных нами составлена таблица генетических механизмов устойчивости МБТ к новым препаратам с противотуберкулезной активностью.

Согласно литературным данным, происходит неуклонное нарастание частоты и разнообразия вариантов лекарственной устойчивости возбудителя среди больных с МЛУ/ШЛУ ТБ.

На текущий момент практическое здравоохранение испытывает недостаток данных о геномных вариантах лекарственной устойчивости МБТ и методах их быстрого выявления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8–12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Гайда А. И., Абрамченко А. В., Романова М. И., Тоичкина Т. В., Буряхин В. С., Борисов С. Е., Филиппов А. В., Кузнецова Т. А., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Лехляйдер М. В., Пантелеев А. М., Тоинова С. В., Масленникова Т. И., Галахова Д. О., Популяшина Л. Н., Саенко Г. И., Анисимова Е. С., Свичарская А. К., Сосова Н. А., Ловачева О. В., Марьяндышев А. О., Самойлова А. Г. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. Т. 100, № 12. – С. 44–53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>
3. Almeida D., Iøerger T., Tyagi S. et al. Mutations in pepQ confer low-level resistance to bedaquiline and clofazimine in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob Agents Chemother. – 2016. – № 60. – P. 4590–9.
4. Andries K., Vilellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Andries K., Vilellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline // PLoS One. – 2014. – № 9. P. e102135.

REFERENCES

1. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Gayda A. I., Abramchenko A. V., Romanova M. I., Toichkina T. V., Burykhin V. S., Borisov S. E., Filippov A. V., Kuznetsova T. A., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Lekhleyder M. V., Panteleev A. M., Toinova S. V., Maslennikova T. I., Galakhova D. O., Populyashina L. N., Saenko G. I., Anisimova E. S., Svicharskaya A. K., Sosova N. A., Lovacheva O. V., Maryandyshev A. O., Samoylova A. G. Substantiation of duration of chemotherapy in tuberculosis patients with multiple and pre-extensive drug resistance in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 12, pp. 44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>
3. Almeida D., Iøerger T., Tyagi S., et al. Mutations in pepQ confer low-level resistance to bedaquiline and clofazimine in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, no. 60, pp. 4590–9.
4. Andries K., Vilellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Andries K., Vilellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline. *PLoS One*, 2014, no. 9, pp. e102135.

5. Battaglia S., Spitaleri A., Cabibbe A. M., Meehan C. J., Utpatel C., Ismail N., Tahseen S., Skrahina A., Alikhanova N., Mostofa Kamal S. M., Barbova A., Niemann S., Groenheit R., Dean A. S., Zignol M., Rigouts L., Cirillo D. M. Characterization of Genomic Variants Associated with Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Naive Mycobacterium tuberculosis Clinical Strains // *J. Clin. Microbiol.* // 2020. – Vol. 58, № 11. – P. e01304-20.
6. Beckert P., Hillemann D., Kohl T. A. et al. RplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – № 56. – P. 2743-5.
7. Castro R. A. D., Borrell S., Gagneux S. The within-host evolution of antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis // *FEMS Microbiology Reviews.* – 2020. – fuua 071. – P. 1-27.
8. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021.
9. De Vos M., Ley S., Derendinger B., Dippenaar A., Grobbelaar M., Reuter A. et al. Emergence of bedaquiline resistance after completion of bedaquiline-based drug resistant TB treatment: a case study from South Africa // *Russ J Infect Immun.* – 2018. – № 8. – P. 566.
10. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018, Vol. 73. – P. 1138-1151.
11. Feuerriegel S., Köser C. U., Bau D., Rusch-Gerdes S., Summers D. K., Archer J. A., Marti-Renom M. A., Niemann S. Impact of Fgd1 and ddn diversity in Mycobacterium tuberculosis complex on in vitro susceptibility to PA-824 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011 – № 55. – P. 5718-5722.
12. Ghajavand H., Kamakoli M. K., Khanipour S., Dizaji P. S., Masoumi M., Jamnani R. F., Fateh A., Siadat S. D., Vaziri F. High Prevalence of Bedaquiline Resistance in Treatment-Naïve Tuberculosis Patients and Verapamil Effectiveness // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e02530-18.
13. Ghodousi A., Rizvi A. H., Baloch A. Q., Ghafoor A., Khanzada F. M., Qadir M., Borroni E., Trovato A., Tahseen S., Cirillo D. M. Acquisition of Cross-Resistance to Bedaquiline and Clofazimine following Treatment for Tuberculosis in Pakistan // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e00915-19.
14. Hartkoorn R. C., Uplekar S., Cole S. T. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – № 58. – P. 2979-81.
15. Haver H. L., Chua A., Ghode P. et al. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous in vitro-selected PA-824-resistant mutants of Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – № 59. – P. 5316-23.
16. Hoffmann H., Kohl T. A., Hofmann-Thiel S. et al. Delamanid and bedaquiline resistance in Mycobacterium tuberculosis ancestral Beijing genotype causing extensively drug-resistant tuberculosis in a Tibetan refugee // *Am J Respir. Crit. Care Med.* // 2016. – № 193. – P. 337-40.
17. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and Virulence Characteristics of Linezolid and Pretomanid Dual Drug-Resistant Strains Induced from Mycobacterium tuberculosis in vitro // *Infect Drug Resist.* – 2020. – № 13. – P. 1751-1761.
18. Ismail N., Ismail N. A., Omar S. V., Peters R. P. H. Study of Stepwise Acquisition of of rv0678 and atpE Mutations Conferring Bedaquiline Resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e00292-19.
19. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. Collated data of mutation frequencies and associated genetic variants of bedaquiline, clofazimine and linezolid resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Data in Brief.* – 2018. – Vol. 20. – P. 1975-1983.
20. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. In vitro approaches for generation of Mycobacterium tuberculosis mutants resistant to bedaquiline, clofazimine or linezolid and identification of associated genetic variants // *J. Microbiol. Methods.* – 2018. – № 153. – P. 1-9.
21. Ismail N., Omar S. V., Joseph L., Govender N., Blows L., Ismail F., Koornhof H., Dreyer A. W., Kaniga K., Ndjeka N. Defining bedaquiline susceptibility, resistance, cross-resistance and associated genetic determinants: a retrospective Cohort study // *EBioMedicine.* – 2018. – № 28. – P. 136-142.
22. Ismail N., Peters R. P. H., Ismail N. A., et al. Clofazimine exposure in vitro selects efflux pump mutants and bedaquiline resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e02141-18.
23. Kabahita J. M., Kabugo J., Kakooza F., Adam I., Guido O., Byabajungu H., Namutebi J., Namaganda M. M., Lutaaya P., Otim J., Kakembo F. E., Kanyerezi S., Nabisubi P., Sserwadda I., Kasule G. W., Nakato H., Musisi K., Oola D., Joloba M. L., Mboowa G. First report of whole-genome analysis of
5. Battaglia S., Spitaleri A., Cabibbe A. M., Meehan C. J., Utpatel C., Ismail N., Tahseen S., Skrahina A., Alikhanova N., Mostofa Kamal S.M., Barbova A., Niemann S., Groenheit R., Dean A. S., Zignol M., Rigouts L., Cirillo D. M. Characterization of Genomic Variants Associated with Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Naive Mycobacterium tuberculosis Clinical Strains. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, vol. 58, no. 11, pp. e01304-20.
6. Beckert P., Hillemann D., Kohl T. A. et al. RplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, no. 56, pp. 2743-5.
7. Castro R. A. D., Borrell S., Gagneux S. The within-host evolution of antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Microbiology Reviews*, 2020, fuua 071, pp. 1-27.
8. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva, World Health Organization, 2021.
9. De Vos M., Ley S., Derendinger B., Dippenaar A., Grobbelaar M., Reuter A., et al. Emergence of bedaquiline resistance after completion of bedaquiline-based drug resistant TB treatment: a case study from South Africa. *Russ. J. Infect. Immun.*, 2018, no. 8, pp. 566.
10. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2018, vol. 73, pp. 1138-1151.
11. Feuerriegel S., Köser C. U., Bau D., Rusch-Gerdes S., Summers D. K., Archer J. A., Marti-Renom M. A., Niemann S. Impact of Fgd1 and ddn diversity in Mycobacterium tuberculosis complex on in vitro susceptibility to PA-824. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, no. 55, pp. 5718-5722.
12. Ghajavand H., Kamakoli M. K., Khanipour S., Dizaji P. S., Masoumi M., Jamnani R. F., Fateh A., Siadat S. D., Vaziri F. High Prevalence of Bedaquiline Resistance in Treatment-Naïve Tuberculosis Patients and Verapamil Effectiveness. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e02530-18.
13. Ghodousi A., Rizvi A. H., Baloch A. Q., Ghafoor A., Khanzada F. M., Qadir M., Borroni E., Trovato A., Tahseen S., Cirillo D. M. Acquisition of Cross-Resistance to Bedaquiline and Clofazimine following Treatment for Tuberculosis in Pakistan. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e00915-19.
14. Hartkoorn R. C., Uplekar S., Cole S. T. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, no. 58, pp. 2979-81.
15. Haver H. L., Chua A., Ghode P. et al. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous in vitro-selected PA-824-resistant mutants of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, no. 59, pp. 5316-23.
16. Hoffmann H., Kohl T. A., Hofmann-Thiel S., et al. Delamanid and bedaquiline resistance in Mycobacterium tuberculosis ancestral Beijing genotype causing extensively drug-resistant tuberculosis in a Tibetan refugee. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, no. 193, pp. 337-40.
17. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and Virulence Characteristics of Linezolid and Pretomanid Dual Drug-Resistant Strains Induced from Mycobacterium tuberculosis in vitro. *Infect. Drug Resist.*, 2020, no. 13, pp. 1751-176.
18. Ismail N., Ismail N. A., Omar S. V., Peters R. P. H. Study of Stepwise Acquisition of of rv0678 and atpE Mutations Conferring Bedaquiline Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e00292-19.
19. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. Collated data of mutation frequencies and associated genetic variants of bedaquiline, clofazimine and linezolid resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Data in Brief*, 2018, vol. 20, pp. 1975-1983.
20. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. In vitro approaches for generation of Mycobacterium tuberculosis mutants resistant to bedaquiline, clofazimine or linezolid and identification of associated genetic variants. *J. Microbiol. Methods*, 2018, no. 153, pp. 1-9.
21. Ismail N., Omar S. V., Joseph L., Govender N., Blows L., Ismail F., Koornhof H., Dreyer A. W., Kaniga K., Ndjeka N. Defining bedaquiline susceptibility, resistance, cross-resistance and associated genetic determinants: a retrospective Cohort study. *EBioMedicine*, 2018, no. 28, pp. 136-142.
22. Ismail N., Peters R. P. H., Ismail N. A., et al. Clofazimine exposure in vitro selects efflux pump mutants and bedaquiline resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e02141-18.
23. Kabahita J. M., Kabugo J., Kakooza F., Adam I., Guido O., Byabajungu H., Namutebi J., Namaganda M. M., Lutaaya P., Otim J., Kakembo F. E., Kanyerezi S., Nabisubi P., Sserwadda I., Kasule G.W., Nakato H., Musisi K., Oola D., Joloba M. L., Mboowa G. First report of whole-genome analysis of

- an extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate with bedaquiline, linezolid and clofazimine resistance from Uganda // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 68. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01101-2>
24. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C. U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75. – P. 2031–2043.
25. Kaniga K., Hasan R., Jou R., Vasiliauskiene E., Chuchottaworn C., Ismail N., Metchock B., Miliauskas S., Viet Nhung N., Rodrigues C., Shin S., Simsek H., Smithikarn S., Ngoc A. L. T., Boonyasopun J., Kazi M., Kim S., Kamolwat P., Musteikiene G., Sacopon C. A., Tahseen S., Vasiliauskaite L., Wu M. H., Vally Omar S. Bedaquiline Drug Resistance Emergence Assessment in Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): a 5-Year Prospective In Vitro Surveillance Study of Bedaquiline and Other Second-Line Drug Susceptibility Testing in MDR-TB Isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2022. – Vol. 60. – № 1. – P. e0291920. <https://doi.org/10.1128/JCM.02919-20>
26. Karmakar M., Rodrigues C. H. M., Holt K. E., Dunstan S. J., Denholm J., Ascher D. B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in *AtpE* // *PLoS ONE.* – 2019. – № 14. – P. e0217169.
27. Köser C. U., Maurer F. P., Kranzer K. "Those who cannot remember the past are condemned to repeat it": drug-susceptibility testing for bedaquiline and delamanid // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – 80S. – S32–S35.
28. Lee B. M., Harold L. K., Almeida D. V., Afriat-Jurnou L., Aung H. L., Forde B. M., Haris K., Pidot S. J., Ahmed F. H., Mohamed A. E., Taylor M. C., West N. P., Stinear T. P., Greening C., Beatson S. A., Nuermberger E. L., Cook G. M., Jackson C. J. Predicting nitroimidazole antibiotic resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with protein engineering // *PLoS Pathog.* – 2020. – № 16. – P. e1008287.
29. Liu Y., Gao J., Du J., Shu W., Wang L., Wang Yu., Xue Z., Li L., Xu S., Pang Yu. Acquisition of clofazimine resistance following bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. of Inf. Diseases.* – 2021. – Vol. 102. – P. 392-3.
30. Makafe G. G., Cao Y., Tan Y. et al. Role of the Cys154Arg substitution in ribosomal protein L3 in oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – № 60. – P. 3202–6.
31. Manjunatha U. H., Boshoff H., Dowd C. S. et al. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – № 103. – P. 431–6.
32. Mansjö M., Karlsson Lindsjö O., Grönfors Seeth C., Groenheit R., Werngren J. The *ddn* Trp20Stop Mutation and Its Association with Lineage 4.5 and Resistance to Delamanid and Pretomanid in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, № 12. – P. e0102622. <https://doi.org/10.1128/aac.01026-22>
33. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C. A., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Australia // *Tuberculosis.* – 2018. – № 111. – P. 31–34.
34. McNeil M. B., Dennison D. D., Shelton C. D. et al. In vitro isolation and characterization of oxazolidinone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – № 61. – P. e01296–17.
35. Merker M., Kohl T. A., Barilar I. et al. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex // *Genome Med.* – 2020. – № 12. – P. 27.
36. Mokrousov I., Akhmedova G., Polev D., Molchanov V., Vyazovaya A. Acquisition of bedaquiline resistance by extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain of Central Asian Outbreak clade // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1295–1297.
37. Omar S. V., Joseph L., Said H. M. et al. Whole genome sequencing for drug resistance determination in *Mycobacterium tuberculosis* // *Afr. J. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. a801.
38. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – № 61. – P. e00900–17.
39. Park S., Jung J., Kim J., Han S. B., Ryoo S. Investigation of Clofazimine Resistance and Genetic Mutations in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1927. <https://doi.org/10.3390/jcm11071927>
40. Ramirez N., Vargas Q., Diaz G. Whole Genome Sequencing for the Analysis of Drug Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review for Bedaquiline and Delamanid // *Antibiotics.* – 2020. – Vol. 9. – P. 133.
- an extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate with bedaquiline, linezolid and clofazimine resistance from Uganda. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2022, vol. 11, no. 1, pp. 68. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01101-2>
24. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C. U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020, vol. 75, pp. 2031–2043.
25. Kaniga K., Hasan R., Jou R., Vasiliauskiene E., Chuchottaworn C., Ismail N., Metchock B., Miliauskas S., Viet Nhung N., Rodrigues C., Shin S., Simsek H., Smithikarn S., Ngoc A. L. T., Boonyasopun J., Kazi M., Kim S., Kamolwat P., Musteikiene G., Sacopon C. A., Tahseen S., Vasiliauskaite L., Wu M. H., Vally Omar S. Bedaquiline Drug Resistance Emergence Assessment in Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): a 5-Year Prospective In Vitro Surveillance Study of Bedaquiline and Other Second-Line Drug Susceptibility Testing in MDR-TB Isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2022, vol. 60, no. 1, pp. e0291920. <https://doi.org/10.1128/JCM.02919-20>
26. Karmakar M., Rodrigues C. H. M., Holt K. E., Dunstan S. J., Denholm J., Ascher D. B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in *AtpE*. *PLoS ONE* 2019, no. 14, pp. e0217169.
27. Köser C. U., Maurer F. P., Kranzer K. "Those who cannot remember the past are condemned to repeat it": drug-susceptibility testing for bedaquiline and delamanid. *Int. J. Infect. Dis.* 2019, 80S, S32–S35.
28. Lee B. M., Harold L. K., Almeida D. V., Afriat-Jurnou L., Aung H. L., Forde B. M., Haris K., Pidot S. J., Ahmed F. H., Mohamed A. E., Taylor M. C., West N. P., Stinear T. P., Greening C., Beatson S. A., Nuermberger E. L., Cook G. M., Jackson C. J. Predicting nitroimidazole antibiotic resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with protein engineering. *PLoS Pathog.* 2020, no. 16, pp. e1008287.
29. Liu Y., Gao J., Du J., Shu W., Wang L., Wang Yu., Xue Z., Li L., Xu S., Pang Yu. Acquisition of clofazimine resistance following bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. of Inf. Diseases*, 2021, vol. 102, pp. 392-3.
30. Makafe G. G., Cao Y., Tan Y. et al. Role of the Cys154Arg substitution in ribosomal protein L3 in oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016, no. 60, pp. 3202–6.
31. Manjunatha U. H., Boshoff H., Dowd C. S. et al. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, no. 103, pp. 431–6.
32. Mansjö M., Karlsson Lindsjö O., Grönfors Seeth C., Groenheit R., Werngren J. The *ddn* Trp20Stop Mutation and Its Association with Lineage 4.5 and Resistance to Delamanid and Pretomanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022, vol. 66, no. 12, pp. e0102622. <https://doi.org/10.1128/aac.01026-22>
33. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C. A., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Australia. *Tuberculosis*, 2018, no. 111, pp. 31–34.
34. McNeil M. B., Dennison D. D., Shelton C. D. et al. In vitro isolation and characterization of oxazolidinone-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017, no. 61, pp. e01296–17.
35. Merker M., Kohl T. A., Barilar I. et al. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Genome Med.* 2020, no. 12, pp. 27.
36. Mokrousov I., Akhmedova G., Polev D., Molchanov V., Vyazovaya A. Acquisition of bedaquiline resistance by extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain of Central Asian Outbreak clade. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, vol. 25, pp. 1295–1297.
37. Omar S. V., Joseph L., Said H. M. et al. Whole genome sequencing for drug resistance determination in *Mycobacterium tuberculosis*. *Afr. J. Lab. Med.*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. a801.
38. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017, no. 61, pp. e00900–17.
39. Park S., Jung J., Kim J., Han S. B., Ryoo S. Investigation of Clofazimine Resistance and Genetic Mutations in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *J. Clin. Med.* 2022, vol. 11, no. 7, pp. 1927. <https://doi.org/10.3390/jcm11071927>
40. Ramirez N., Vargas Q., Diaz G. Whole Genome Sequencing for the Analysis of Drug Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review for Bedaquiline and Delamanid. *Antibiotics*, 2020, vol. 9, pp. 133.

41. Reichmuth M. L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J., Loiseau C., Borrell S., Reinhard M., Wilkinson R. J., Yotebieng M., Fenner L., Böttger E. C., Gagneux S., Egger M., Keller P. M., on behalf of the International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). Natural polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* conferring resistance to delamanid in drug-naïve patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – № 64. – P. 00513-20.
42. Richter E., Rüsç-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – № 51. – P. 1534–6.
43. Rifat D., Li S.-Y., Joerger T., Lanoix J.-P., Lee J., Bashiri G., Sacchetti J., Nuermberger E. Mutations in Rv2983 as a novel determinant of resistance to nitroimidazole drugs in *Mycobacterium tuberculosis*. – bioRxiv, 2018.
44. Rifat D., Li S. Y., Joerger T., Shah K., Lanoix J. P., Lee J., Bashiri G., Sacchetti J., Nuermberger E. Mutations in fbiD (Rv2983) as a Novel Determinant of Resistance to Pretomanid and Delamanid in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 65, № 1. – P. e01948-20.
45. Schena E., Nedialkova L., Borroni E., Battaglia S., Cabibbe A. M., Niemann S., et al. Delamanid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the resazurin microtiter assay and the BACTECTM MGITTM 960 system // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – № 71. – P. 1532–9.
46. Somoskovi A., Bruderer V., Hömke R. et al. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment // *Eur. Respir. J.* – 2015. – № 45. – P. 554–7.
47. Swain S. S., Sharma D., Hussain T., Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerging Microbes & Infections.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1651–1663.
48. Tiberi S., Cabibbe A. M., Tomlins J., Cirillo D. M., Migliori G. B. Bedaquiline Phenotypic and Genotypic Susceptibility Testing, Work in Progress! // *EBioMedicine.* – 2018. – № 29. – P. 11–12.
49. Veziris N., Bernard C., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors // *Eur. Respir. J.* – 2017. – № 49. – P. 1601719.
50. Villellas C., Coeck N., Meehan C. J. et al. Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – № 72. – P. 684–90.
51. Walker T. M., Miotto P., Köser C. U., Fowler P. W., Knaggs J., Iqbal Z., Hunt M., Chindelevitch L., Farhat M., Cirillo D. M., Comas I., Posey J., Omar S. V., Peto T. E., Suresh A., Uplekar S., Laurent S., Colman R. E., Nathanson C. M., Zignol M., Walker A. S.; CRYPTIC Consortium; Seq&Treat Consortium; Crook D. W., Ismail N., Rodwell T. C. The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis // *Lancet Microbe.* – 2022. – Vol. 3, № 4. – P. e265–e273. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00301-3)
52. Xu J., Wang B., Hu M. et al. Primary clofazimine and bedaquiline resistance among isolates from patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – № 61. – P. e00239-17.
53. Yang J. S., Kim K. J., Choi H., Lee S. H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance-related Gene Mutations in Multidrug-resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in Korea // *Ann. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 38. – P. 563–568.
54. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – № 70. – P. 2507–10.
55. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – № 60. – P. 2542–4.
56. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2014. – № 43. – P. 231–5.
57. Zimenkov D. V., Nosova E. Y., Kulagina E. V. et al. Examination of bedaquiline and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – № 72. – P. 1901–6.
41. Reichmuth M. L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J., Loiseau C., Borrell S., Reinhard M., Wilkinson R.J., Yotebieng M., Fenner L., Böttger E. C., Gagneux S., Egger M., Keller P. M., on behalf of the International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). Natural polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* conferring resistance to delamanid in drug-naïve patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, no. 64, pp. 00513-20.
42. Richter E., Rüsç-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, no. 51, pp. 1534–6.
43. Rifat D., Li S.-Y., Joerger T., Lanoix J.-P., Lee J., Bashiri G., Sacchetti J., Nuermberger E. Mutations in Rv2983 as a novel determinant of resistance to nitroimidazole drugs in *Mycobacterium tuberculosis*. *bioRxiv*, 2018.
44. Rifat D., Li S. Y., Joerger T., Shah K., Lanoix J. P., Lee J., Bashiri G., Sacchetti J., Nuermberger E. Mutations in fbiD (Rv2983) as a Novel Determinant of Resistance to Pretomanid and Delamanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 65, no. 1, pp. e01948-20.
45. Schena E., Nedialkova L., Borroni E., Battaglia S., Cabibbe A. M., Niemann S. et al. Delamanid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the resazurin microtiter assay and the BACTECTM MGITTM 960 system. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, no. 71, pp. 1532–9.
46. Somoskovi A., Bruderer V., Hömke R. et al. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45, pp. 554–7.
47. Swain S. S., Sharma D., Hussain T., Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1651–1663.
48. Tiberi S., Cabibbe A. M., Tomlins J., Cirillo D. M., Migliori G. B. Bedaquiline Phenotypic and Genotypic Susceptibility Testing, Work in Progress! *EBioMedicine*, 2018, no. 29, pp. 11–12.
49. Veziris N., Bernard C., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors. *Eur. Respir. J.*, 2017, no. 49, pp. 1601719.
50. Villellas C., Coeck N., Meehan C. J. et al. Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, no. 72, pp. 684–90.
51. Walker T. M., Miotto P., Köser C. U., Fowler P. W., Knaggs J., Iqbal Z., Hunt M., Chindelevitch L., Farhat M., Cirillo D. M., Comas I., Posey J., Omar S. V., Peto T. E., Suresh A., Uplekar S., Laurent S., Colman R. E., Nathanson C. M., Zignol M., Walker A.S.; CRYPTIC Consortium; Seq&Treat Consortium; Crook D. W., Ismail N., Rodwell T. C. The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe*, 2022, vol. 3, no. 4, pp. e265–e273. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00301-3)
52. Xu J., Wang B., Hu M. et al. Primary clofazimine and bedaquiline resistance among isolates from patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, no. 61, pp. e00239–17.
53. Yang J. S., Kim K. J., Choi H., Lee S. H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance-related Gene Mutations in Multidrug-resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in Korea. *Ann. Lab. Med.*, 2018, vol. 38, pp. 563–568.
54. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2015, no. 70, pp. 2507–10.
55. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, no. 60, pp. 2542–4.
56. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2014, no. 43, pp. 231–5.
57. Zimenkov D. V., Nosova E. Y., Kulagina E. V. et al. Examination of bedaquiline and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, no. 72, pp. 1901–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Кукурика Анастасия Владимировна
Специалист центра социально значимых инфекций
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Веселова Елена Игоревна
К.м.н., научный сотрудник научного отдела
инфекционной патологии
E-mail: drveselovae@mail.ru

Перегудова Алла Борисовна
К.м.н., заведующая инфекционным
отделением
E-mail: PeregudovaAB@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66*

Anastasia V. Kukurika
*Specialist of Center of Socially Important Infections
Email: nastya_kukurika@mail.ru*

Elena I. Veselova
*Candidate of Medical Sciences,
Researcher of Infectious Pathology Research Department
Email: drveselovae@mail.ru*

Alla B. Peregudova
*Candidate of Medical Sciences,
Head of Infectious Diseases Department
Email: PeregudovaAB@nmrc.ru*

Поступила 08.11.2022

Submitted as of 08.11.2022

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



ЛП-002281-221013



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

[Применение бедаквиллина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2022.

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Волынский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093396000370.

 **Sirturo™**

 **Generium**

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

 **phs Фармстандарт**