

УДК 616-1/009

Особенности воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на фоне терапии с применением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората

А.А. Старшинова^{1,3}, Е.Н. Беляева^{1,2}, И.В. Чернохаева¹, Н.В. Сапожникова¹,
М.В. Павлова¹, М.М. Назаренко^{1,4}, Д.С. Эсмедляева¹, М.Е. Дьякова¹,
П.К. Яблонский^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет

⁴ Пушкинский противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург

Inflammatory response in patients with multiply drug resistant lung tuberculosis against the background of treatment including thioreidoiminomethylpyridinium perchlorate

A. Starshinova^{1,3}, E. Belyaeva^{1,2}, I. Chernokhaeva¹, N. Sapozhnikova¹,
M. Pavlova¹, M. Nazarenko^{1,4}, D. Esmedlyaeva¹, M. Diyakova¹, P. Yablonskiy^{1,3}

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg City TB Hospital N 2

³ St. Petersburg State University

⁴ Pushkin TB dispensary, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий остается низкой. Внедрение новых противотуберкулезных препаратов требует изучения механизмов их действия не только на микро-, но и на макроорганизм. **Материалы и методы исследования.** В настоящем проспективном исследовании с набором клинического материала за период с 2014 по 2017 год обследованы 47 больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, которые

распределены на две группы сравнения с учетом включения в схему терапии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр): 1-я группа (основная) — с включением Трр (n=24) и 2-я группа (сравнения) — без включения Трр (n=23) в схему химиотерапии. Наряду со стандартным комплексом обследования у всех больных определяли показатели воспалительного ответа в крови по окончании интенсивной фазы лечения. Применяли пакет прикладных программ Statistica 7.0. **Результаты.** Выявлены значимые различия между группами по уровню изменения показателей воспалительного

ответа в зависимости от тяжести течения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. При включении Трр в схему лечения отмечена достоверная связь уровня церулоплазмينا с клиническими характеристиками процесса, что объясняется бактериостатическим действием препарата. **Выводы.** В исследовании доказан противовоспалительный эффект Трр при включении препарата в схему химиотерапии. Динамика изменений церулоплазмينا, гаптоглобина и аденозиндезаминазы в основной группе может служить положительными прогностическими факторами для проведения хирургического этапа лечения.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость микобактерий, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, показатели системного воспаления, химиотерапия

Summary

Efficacy of MDR and XDR TB treatment remains low. Introduction of new anti-tuberculosis drugs requires studying of the mechanisms of their action, not only against the microorganism, but also towards the macroorganism.

Materials and methods. In the prospective study during 2014–2017 period, we examined 47 patients with drug resistant pulmonary tuberculosis, who were divided into

two groups: 1st group (main) — with an inclusion in the scheme of therapy thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp) (n=24), and 2nd group (comparison) — without Tpp (n=23). All patients were examined with the use of standard methods. At the end of the intensive phase of treatment parameters of the inflammatory response were assessed in serum of all patients. Statistical processing of the material was carried out by Statistica 7.0 application software package. **Results.** Significant differences were found between groups in the parameters of inflammatory response depending on the severity of multiply drug resistant pulmonary tuberculosis. When Tpp was included in scheme of treatment, a reliable correlation of serum ceruloplasmin levels with the clinical characteristics of the process was observed, that was explained by the bacteriostatic effect of the drug. **Conclusion.** Results of this study proved the anti-inflammatory effect of Tpp when the drug was included in the scheme of therapy. Dynamic of ceruloplasmin, haptoglobin and adenosinedeaminase serum levels in the main group of patients (i.e. treated with inclusion of Tpp) can be used as positive predictive values for performance of surgical treatment.

Keywords: tuberculosis, drug resistance of mycobacteria, thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, indicators of systemic inflammation, chemotherapy

Введение

Проблема повышения эффективности лечения туберкулеза (ТБ) остается актуальной во всем мире, что связано с распространенностью лекарственной устойчивости возбудителя. Согласно данным мировой статистики к 2017 г. число новых случаев заболевания было зарегистрировано у 10,0 млн человек [1], при этом у 558 тыс. больных ТБ выявлена устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) к рифампицину, из них в 82% случаев имел место ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Начали лечение 129 689 больных, при этом успех лечения остается низким — 54,0% во всем мире. При этом эффективность лечения ТБ с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (ШЛУ) составляет 28,0%, а в Российской Федерации данные показатели не превышают 48,3% и 26,7% соответственно [2, 3].

Эффективность проводимой терапии у больных туберкулезом легких (ТЛ) с МЛУ возбудителя в значительной степени зависит от неспецифической реактивности организма, а исход отношений хозяин–патоген определяется в первую очередь адекватностью реакций защитных сил организма, формирующих воспалительный ответ [4].

Выраженность общей воспалительной реакции организма можно характеризовать по степени изменения реактантов острой фазы (РОФ), эластазы (ЭЛ), аденозиндезаминазы (АДА). Практически все РОФ могут влиять сразу не несколько звеньев воспалительного ответа, что связано с их полифункциональностью. [5]. Возможность ЭЛ оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие позволяет рассматривать ее в качестве регулятора воспалительного ответа. Важным модулятором воспалительного ответа является аденозин, уровень которого регулирует АДА [6].

Показано, что при благоприятной рентгенологической динамике исходно повышенные уровни показателей РОФ, а также ЭЛ и АДА нормализовались на фоне лечения больных туберкулезом, оставаясь повышенными в случаях сохранения полостей распада [7, 8].

Применение новых противотуберкулезных препаратов является важным фактором, позволяющим повысить эффективность лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий [9–12].

В 2012 г. в России впервые за последние 40 лет был зарегистрирован и разрешен к широкому применению в практике новый противотуберкулезный препарат тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

(Трр) (Перхлзон®, компания ОАО «Фармасинтез») [13, 14].

Начавшееся в конце 1990-х годов изучение параметров эффективности и безопасности этого препарата продолжается до настоящего времени [15, 16]. Согласно результатам последних исследований Трр обладает выраженным бактериостатическим эффектом и является новым тиосемикорбазоном. Данные свойства препарата позволяют повысить эффективность лечения при выявлении МЛУ возбудителя в 60% случаев уже к первым двум месяцам лечения, а к шести месяцам интенсивной фазы терапии — в 70% [16, 17].

На первом этапе исследования проводился анализ реактантов острой фазы воспаления у больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ. Отмечено, что у этих больных выявлены однонаправленные изменения ряда РОФ [18]. Однако влияние Трр при включении его в схему лечения ТЛ с лекарственной устойчивостью возбудителя на характер воспалительного ответа до сих пор не изучалось.

Цель исследования

Целью исследования было оценить влияние тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората на воспалительный ответ при включении его в схему интенсивной фазы лечения у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы исследования

Проспективное исследование включало 47 больных ТЛ, находившихся на лечении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с 2014 по 2017 г. Группа исследуемых включала активных бактериовыделителей с лекарственной устойчивостью МБТ (29 мужчин и 18 женщин в возрасте 16,0–69,0 лет (медиана 45,0 лет), из которых в 32,0% случаев туберкулез был установлен впервые, тогда как у остальных пациентов длительность заболевания превышала два года.

У пациентов в половине случаев имел место фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТ) (53,2%), в 31,9% случаев — инфильтративный (ИТЛ) и в 14,9% — диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ). Распространенные процессы в пределах одной доли, одного легкого и двух легких встречались в 48,9% (23), 12,8% (6) и 38,3% (18) случаев соответственно. Полости деструкции определялись в 85,1% (40) случаев, из них в 24,9% случаев более 4 см.

В исследование были включены пациенты, выделяющие МЛУ и ШЛУ штаммы МБТ, без наличия в анамнезе тяжелых или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, ВИЧ-инфекции и генерализованных форм заболевания. В период проведения

интенсивной фазы терапии больным не планировалось оперативное лечение туберкулеза легких.

Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (протокол № 28 от 02.12.2014). После разъяснения сути исследования согласие на участие в нем было получено от всех пациентов.

Этиотропную терапию назначали с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ согласно Национальным клиническим рекомендациям [19]. В схему лечения включались препараты, к которым была сохранена чувствительность возбудителя. Схема терапии у больных ТЛ с МЛУ МБТ состояла из шести препаратов, с ШЛУ МБТ — из семи препаратов. Пациенты были распределены на две группы сравнения: 1-я группа (n=24) — с включением Трр и 2-я группа (n=23) — без включения Трр в схему химиотерапии. Прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада, как общепринятые критерии, служили для оценки результатов комплексной терапии у больных туберкулезом легких.

Комплексное обследование всех пациентов включало клиническое и бактериологическое исследование с посевом на жидкие и плотные питательные среды: ВАСТЕС MGIT 960, Левенштейна–Йенсена и Финн-II соответственно. Лучевые методы исследования включали обзорную рентгенограмму грудной клетки в двух проекциях и МСКТ грудной клетки с оценкой одностороннего или двустороннего характера изменений, наличия полостей распада, их числа и размеров. По окончании интенсивной фазы лечения в сыворотке крови определяли уровни показателей воспалительного ответа. Иммунотурбодиметрически оценивали уровни гаптоглобина (ГП), α_1 -кислого гликопротеина (АГП) (Konelab, Thermo Fisher Scientific, Финляндия), спектрофотометрически — активности α_1 -протеазного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) (Веремеенко Н.К., 1988), АДА (Giusty G., 1974), ЭЛ (Visser L., Blout E.R., 1972) и концентрацию церулоплазмينا (ЦП) (Ravin H.A., 1961). Результаты исследования сравнивались с референсными значениями, полученными у здоровых пациентов, обследованных ранее [8]. Использовали программу Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение

Характеристика больных в группах сравнения представлена в табл. 1.

Согласно представленным в табл. 1 данным группы значимо различались только по спектру лекарственной устойчивости возбудителя (p=0,004), что существенно не отразилось на эффективности лечения к окончанию интенсивной фазы терапии.

Таблица 1

Характеристика больных туберкулезом легких в исследуемых группах

Признак	Группа, абс. число (%)	
	I (без Трр), n=24	II (с Трр), n=23
Клинические формы туберкулеза легких (ТЛ):		
– диссеминированный ТЛ	4 (16,7)	3 (13,1)
– инфильтративный ТЛ	8 (33,3)	7 (30,4)
– фиброзно-кавернозный ТЛ	12 (50,0)	13 (56,5)
Распространенность специфического процесса в легких:		
– в пределах одной доли	10 (41,7)	13 (56,5)
– одного легкого	3 (12,5)	3 (13,1)
– двух легких	11 (45,8)	7 (30,4)
Полости деструкции:		
– полость отсутствует	4 (16,7)	3 (13,1)
– единичная полость	6 (25,0)	12 (52,1)
– множественные полости распада	14 (58,3)	8 (34,8)
Длительность заболевания:		
– до 1 года	9 (37,5)	6 (26,1)
– более 1 года	15 (62,5)	17 (73,9)
Лекарственная устойчивость возбудителя:		
– множественная лекарственная устойчивость	13 (54,2)	4 (17,4)
– широкая лекарственная устойчивость	11 (45,8)	19 (82,6)
Эффективность лечения к окончанию интенсивной фазы лечения:		
– без динамики	3 (12,5)	0
– прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада	16 (66,7)	15 (65,2)
– прогрессирование процесса	5 (20,8)	8 (34,8)

Таблица 2

Показатели воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью в группах сравнения к окончанию интенсивной фазы терапии

Показатель	Группа пациентов	
	I группа — лечение туберкулеза легких без Трр в схеме терапии (n=24)	II группа — лечение туберкулеза легких с Трр в схеме терапии (n=23)
ГП, г/л	2,25±0,2* (p=0,003), ** (p=0,035); 0,57–3,9	1,7±0,16* (p=0,03); 0,31–2,9
АГП, г/л	1,71±0,17* (p=0,003); 0,29–4,4	1,34±0,13; 0,34–2,75
ЦП, г/л	0,3±0,02; 0,15–0,49	0,28±0,02; 0,13–0,49
ЭЛ, мЕ	179,2±11,8; 108,7–315,0	192,7±21,2; 76,0–608,5
α ₁ -ПИ, нмоль/мин	1,58±0,11; 0,97–2,57	1,37±0,11; 0,82–2,89
α ₂ -МГ, нмоль/мин	1,85±0,09* (p=0,0001), ** (p=0,047); 1,13–2,7	2,13±0,11* (p=0,03); 0,99–3,22
АДА, ед/л	18,7±1,61* (p=0,005); 8,9–43,3	17,3±1,3; 9,2–32,0
СОЭ, мм/ч	18,88±4,65; 5–46	23,04±4,61; 4–54

* Отличия значимы по сравнению с референтными значениями; ** отличия значимы между группами. Пояснения в тексте.

Показатели воспалительного ответа в группах сравнения на фоне применения Трр (I) и без его включения (II) в схему лечения к окончанию интенсивной фазы терапии представлены в табл. 2.

Согласно представленным в табл. 2 данным группы больных значительно различались по уровню ГП и

α₂-МГ, хотя в обеих группах величина первого была выше референтных значений, а второго — ниже. Повышенный уровень АГП характеризовал первую группу, а величины ЦП и α₁-ПИ не отличались от РГ в обеих группах. Различий по величине ЭЛ и АДА установлено не было, хотя в группе без Трр (I) определя-

Коэффициенты корреляций между характеристиками воспалительного ответа в группах сравнения

Пары признаков		Группа пациентов	
		I (без Трр), n=24	II (сТрр), n=23
α_1 -ПИ	ЭЛ	$r=-0,41$; $p=0,05$	$r=-0,45$; $p=0,004$
ГП	АГП	$r=0,80$; $p=0,000003$	$r=0,53$; $p=0,003$
	ЦП	$r=0,52$; $p=0,009$	$r=0,43$; $p=0,02$
ЦП	АГП	$r=0,52$; $p=0,009$	–
ЦП	α_1 -ПИ	–	$r=0,37$; $p=0,04$

лась повышенная активность последней. Полученные данные наглядно демонстрируют повышение уровня показателей воспалительного ответа в обеих группах, однако в группе больных, где в схему терапии был включен Трр (II), отмечалась их меньшая выраженность.

Сопоставление маркеров воспалительного ответа с клиническими характеристиками специфического процесса в группах сравнения выявило различия между группами по числу зависимостей.

Так, в группе без Трр (I) изменения ГП, АГА и α_1 -ПИ были связаны с клинической формой туберкулеза. При ФКТ повышенные значения ГП и АГП выявлялись в 100% и 92% случаях соответственно, тогда как при ИТЛ встречались только у каждого второго пациента ($p<0,05$). При ФКТ повышенные значения α_1 -ПИ определялись в 27% случаев, а для ИТЛ не было характерно повышение активности ингибитора.

На изменения ГП, АГП и ЦП влияла распространенность процесса: при поражении в пределах одной доли повышенные значения показателей выявлялись в 60, 50 и 20% случаев соответственно ($p<0,05$). Вовлечение в процесс обоих легких сопровождалось увеличением уровня ГП в 100%, АГП в 91%, а ЦП в 45% случаев. Активность α_1 -ПИ была повышена в 45% случаев только при двустороннем процессе ($p=0,03$).

Концентрация ЦП была связана с количеством полостей: при наличии поликавернозного процесса в 57% случаев отмечались его повышенные значения ($p=0,017$).

Уровни ГП и α_1 -ПИ зависели от длительности заболевания. Пациенты с впервые выявленным ТЛ характеризовались повышенными значениями ГП в 56%, а длительно страдающий контингент — в 100% случаев ($p=0,006$). Повышенная активность α_1 -ПИ определялась только в 38,5% случаев у пациентов с заболеванием длительностью более года ($p=0,03$).

Активность ЭЛ выше пороговой величины выявлялась в 67% случаев при заболевании менее года, тогда как у длительно страдающих пациентов — в 14% случаев ($p=0,01$).

В группе с Трр (II) только концентрация ЦП зависела от клинической формы процесса, размера полости деструкции, а также от длительности заболевания. Величина показателя была повышена в 14% случаев при ИТЛ и 69% — при ФКТ ($p=0,016$), при размерах полости деструкции менее 4 см — в 25%, а более 4 см — в 100% случаев ($p=0,006$). Повышенные значения ЦП определялись в 59% случаев при хронизации процесса, тогда как у впервые выявленных пациентов его значения не превышали референтного диапазона ($p=0,01$). Зависимостей уровней α_2 -МГ и АДА с клиническими характеристиками процесса ни в одной из групп установлено не было.

Результаты корреляционного анализа между исследуемыми маркерами воспалительного ответа у больных в группах сравнения представлены в табл. 3.

Как представлено в табл. 3, в обеих группах отмечалась отрицательная зависимость изменений активности ЭЛ с ингибитором α_1 -ПИ, что, по-видимому, характеризует нарушение баланса в системе протеиназы–ингибиторы, в сторону протеиназы, свойственное деструктивным изменениям.

Однонаправленность изменений уровней ГП и АГП характерна для любого воспалительного процесса. Повышение концентраций ГП и ЦП, возможно, обеспечивает противовоспалительный эффект за счет их антиоксидантных свойств, хотя последний характеризует антибактериальное действие [20].

Следует отметить, что только в группе, где Трр включался в схему терапии (II), была установлена прямая зависимость между уровнем ЦП и α_1 -ПИ. Известно, что α_1 -ПИ, помимо способности блокировать активность протеолитических ферментов, обладает антиоксидантным и антимикробным действием, а наличие связи с уровнем ЦП, возможно, характеризует усиление этих свойств [21]. Уровень СОЭ достоверно не различался между группами, однако только в группе с Трр была установлена его зависимость от ГП ($r=0,60$; $p=0,04$).

Таким образом, менее выраженный воспалительный ответ, который характеризуется незначительными изменениями маркеров воспалительного ответа при отсутствии тяжелых клинко-рентгенологических изменений у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, ожидаемо сопровождается выраженной положительной динамикой процесса на фоне применения нового противотуберкулезного препарата с прекращением бактериовыделения, рассасыванием инфильтративных и очаговых изменений в легких [16]. Одним из объяснений полученных данных может служить наличие противовоспалительного эффекта, которым обладает Трр на фоне доказанного бактериостатического действия. Выявлен-

ные показатели воспалительного ответа могут служить дополнительными критериями для прогноза эффективности лечения туберкулеза у данной группы больных, а также служить дополнительными критериями для планирования хирургического этапа лечения у пациентов с сохраняющимися воспалительными изменениями на фоне выраженных деструктивных изменений в легких.

Заключение

Согласно полученным данным у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя при включении Трр в схему лечения по сравнению с пациентами без Трр отмечается менее выраженный воспалительный ответ после окончания интенсивной фазы химиотерапии.

В исследовании доказано, что при проведении стандартной терапии повышение показателей воспа-

лительного ответа связано с тяжестью течения специфического процесса, в то время как включение Трр в схему лечения позволяет снизить уровень системного воспалительного ответа даже при тяжелых клинических проявлениях туберкулеза на фоне лекарственной устойчивости микобактерий. В дальнейшем выявленные наиболее значимые показатели системного воспалительного ответа (ЦП, ГП и АДА) могут служить прогностическими критериями для определения дальнейшей тактики ведения больных. Учитывая, что Трр обладает бактериостатическим эффектом, можно говорить и о его противовоспалительном эффекте, что способствует выраженной рентгенологической динамике, характеризующейся рассасыванием очаговых и инфильтративных изменений даже у больных с широким спектром лекарственной устойчивости микобактерий, которую отмечали во всех предшествующих исследованиях.

Список литературы

1. *Matteelli A., Centis R., D'Ambrosio L. et al.* World Health Organization strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Respir. Med.* 2016; (6): 1–12. doi: 10.1183/13993003.01891-2015.
2. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. <http://www.euro.who.int/tb/en/>.
3. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2016 году. М. 2017. [*Nechaeva O.B.* The epidemic situation of tuberculosis in Russia in 2016. М. 2017. (In Russ.)]. <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf>.
4. *Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Сапожникова Н.В. и др.* Система матриксные металлопротеиназы/ингибиторы при инфильтративном туберкулезе легких и ее роль в оценке интенсивной фазы терапии. *Биомедицинская химия* 2016; 62 (5): 593–598. [*Esmedlyeva D.S., Alekseeva N.P., Sapozhnikova N.V. et al.* The system of matrix metalloproteinases/inhibitors in infiltrative pulmonary tuberculosis and its role in the assessment of the intensive phase of therapy. *Biomedicinskaya himiya.* 2016; 62 (5): 593–598. (In Russ.)].
5. *Аверьянов А.В.* Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Цитокины и воспаление 2007; 6 (4): 3–8. [*Aver'yanov A.V.* The role of neutrophil elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Citokiny i vospalenie* 2007; 6 (4): 3–8. (In Russ.)].
6. *Eckle T., Koeppen M., Eltzsching H.K.* Role of extracellular adenosine in acute lung injury. *Physiology* 2009; 24 (5): 298–306. doi: 10.1152/physiol.00022/2009.
7. *Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В. и др.* Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2009; (11): 40–48. [*Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Martynova E.V. et al.* Systemic inflammatory response syndrome in pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih* 2009; (11): 40–48. (In Russ.)].
8. *Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С. и др.* Характер воспалительного ответа в зависимости от свойств микобактерий туберкулеза и течения специфического процесса. *Биомедицинская химия* 2013; 59 (4): 469–478. [*Titarenko O.T., D'yakova M.E., Esmedlyeva D.S. et al.* The nature of the inflammatory response, depending on the properties of mycobacterium tuberculosis and the course of a specific process. *Biomedicinskaya himiya* 2013; 59 (4): 469–478. (In Russ.)].
9. *Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К. и др.* Эволюция фтизиатрии — поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза. *Практическая медицина* 2014; 83 (7): 127–132. [*Starshinova A.A., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. et al.* The evolution of phthisiology — the search for new methods and drugs that are effective in the treatment of tuberculosis. *Prakticheskaya medicina* 2014; 83 (7): 127–132. (In Russ.)].
10. *Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н.* Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких* 2016; (2): 29–35. [*Morozova T.I., Otpushenkova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N.* Experience of using bedaquiline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with drug-resistant pathogen. *Tuberculosis i bolezni legkih* 2016; (2): 29–35. (In Russ.)].
11. *Mingote L.R., Namutamba D., Apina F. et al.* The use of bedaquiline in regimens to treat drug-resistant and drug-susceptible tuberculosis: a perspective from tuberculosis-affected communities. *Lancet* 2015; 385 (9966): 477–479. doi: 10.1136/dtb.2014.11.0291.
12. *Борисов С.Е., Иванушкина Т.И., Иванова Д.А. и др.* Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и социально значимые заболевания* 2015; (3): 30–49. [*Borisov S.E., Ivanushkina T.I., Ivanova D.A. et al.* Efficacy and safety of six-month-old bedaquiline-containing chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis. *Tuberculosis i sozialno znachimie zabolevaniya* 2015; (3): 30–49. (In Russ.)].
13. *Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др.* Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлозон. *Терапевтический архив* 2016; (3): 111–115. [*Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashov Yu.N. et al.* Preclinical and clinical studies of the new anti-tuberculosis drug perchlozone. *Terapevticheskij arhiv* 2016; (3): 111–115. (In Russ.)].

14. Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А. и др. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлорона). Практическая медицина 2015; 1 (3): 81–85. [Chernohaeva I.V., Pavlova M.V., Starshinova A.A. et al. The effectiveness of treatment of respiratory tuberculosis with multidrug-resistant pathogen using thioureidoiminomethylpyridine (perchlorone). Prakticheskaya medicina 2015; 1 (3): 81–85. (In Russ.)].
15. Чернохаева И.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. и др. Эффективность лечения туберкулеза легких у пациентки с сопутствующей патологией (клинический пример). Медицинский альянс 2016; (3): 63–68. [Chernohaeva I.V., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V. et al. The effectiveness of the treatment of pulmonary tuberculosis in a patient with comorbidities (clinical example). Medicinskij al'yans 2016; (3): 63–68. (In Russ.)].
16. Беляева Е.Н., Супрун Т.Ю., Потепун Т.Б. и др. Новые возможности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и социально значимые заболевания 2016; (3): 38–45. [Belyaeva E.N., Suprun T.Yu., Potepun T.B. et al. New treatment options for pulmonary tuberculosis with a broad drug-resistant pathogen. Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya 2016; (3): 38–45. (In Russ.)].
17. Chernokhaeva I., Pavlova M., Starshinova A. et al. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis using thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlorone). International J. of Technical Research and Applications 2015; 3: 59–62.
18. Беляева Е.Н., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С. и др. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Журнал инфектологии 2017; 9 (4): 31–36. [Belyaeva E.N., D'yakova M.E., Ehsmedlyeva D.S. et al. Markers of the inflammatory response in drug-resistant lung tuberculosis Mycobacterium tuberculosis. Zhurnal Infektologii 2017; 9 (4): 31–36. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2017/9-4-31-36.
19. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П.К. Яблонского. М.: ООО Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа» 2015; 240 [Phthisiatry. National clinical guidelines. Pod red. P.K. Yablonskiy. M.: GEOTAR-Media. 2015; 240. (In Russ.)].
20. Quaye J.K. Haptoglobin, inflammation and disease. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2008; 102: 735–742.
21. Janciauskiene S., Bals R., Koczulla R. et al. The discovery of a1-antitrypsin and its role in health and disease. Resp. Med. 2011; 105: 1129–1139. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.002.

Поступила в редакцию: 18.10.2018 г.

Сведения об авторах:

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: starshinova_777@mail.ru; ORCID 0000-0002-9023-6986;

Беляева Екатерина Николаевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; врач-фтизиатр, заведующая отделением для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью Городской туберкулезной больницы № 2; 194214, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 93; e-mail: ekaterina_83@bk.ru;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; врач-фтизиатр, заведующая отделением терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: mv@spbniif.ru;

Назаренко Михаил Михайлович — младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; врач-фтизиатр, и. о. главного врача Пушкинского противотуберкулезного диспансера; 196602, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Павловское шоссе, д. 14; e-mail: info@pptd.spb.ru;

Дьякова Марина Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: marinadyakova@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7810-880X;

Эсмедляева Дилжара Салиевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: diljara-e@yandex.ru; ORCID 0000-0002-9841-0061;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

УДК 616.24-008

Лучевая семиотика микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium avium*, у иммунокомпетентных пациентов

П.В. Гаврилов^{1,2}, Л.И. Арчакова^{1,2}, А.И. Анисимова¹, О.М. Колесниченко¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

Radiological semiotics mycobacteriosis of the lungs caused by *M. avium* in immunocompetent patients

P. Gavrilov^{1,2}, L. Archakova^{1,2}, A. Anisimova¹, O. Kolesnichenko¹

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Введение. В исследовании изучены особенности семиотики микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium avium*, при компьютерной томографии у иммунокомпетентных пациентов. **Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное когортное исследование за 2014–2018 годы. В исследование включены 37 пациентов без ВИЧ-инфекции с диагнозом «микобактериоз, вызванный *M. avium*», установленным в соответствии с критериями British Thoracic Society (2017). **Результаты.** Большинство составили пациенты средней и пожилой возрастной группы (средний возраст $57,4 \pm 12,5$ лет), частота заболевания была выше у женщин (4:1). Наиболее часто микобактериоз, вызванный *M. avium*, проявлялся в виде бронхоэктатической формы (62,2%), с преимущественным поражением субсегментарных бронхов и меньшего калибра. Типично для данной патологии вовлечение в процесс S₄ и S₅ обоих легких в сочетании с поражением любых других сегментов. Преобладало множественное поражение (не менее трех сегментов). В 19% случаев при микобактериозе, вызванном *Mycobacterium avium*, наблюдалось формирование полостных образований в легких (как одиночных, так и множественных, в том числе в сочетании с бронхоэктазами). Практически во всех случаях (97,3%) полости и бронхоэктазы в легких сочетались с различными очаговыми и инфильтратив-

ными изменениями. При этом в 7 (18,9%) случаях микобактериоз проявлялся только изолированными очагами или фокусами. **Заключение.** Схожесть семиотики микобактериозов с другими заболеваниями (в первую очередь с туберкулезом) требует обязательной этиологической верификации во всех случаях, подозрительных на микобактериоз.

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, лучевая диагностика, компьютерная томография

Summary

The aim of the present retrospective study was to analyse the features of the computed tomographic (CT) semiotics of atypical mycobacterial infections of the lungs in HIV-negative patients to those infected with *Mycobacterium avium*. **Materials and methods.** 37 HIV-negative patients to those infected with *Mycobacterium avium* and diagnosed in accordance with the criteria of the British Thoracic Society (2017) were included in retrospective cohort study in the period 2014–2018. **Results.** Average age was 57.4 ± 12.5 years with a higher incidence of women (4:1). The commonest CT findings were bronchiectasis (62.2%), with a predominant lesion of subsegmental bronchi and a smaller caliber. Typical for this pathology is the involvement in process of both lungs in the S4 and S5 segments, combined with the defeat of any other seg-