

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
Кафедра факультетской терапии с
клиникой

**ИММУНОДИАГНОСТИКА
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Санкт-Петербург

2024

УДК 614.2-312.6(047)

ББК 51.1(2)2

И55.4

Рекомендовано: Учебно-методическим Советом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в качестве пособия для врачей и ординаторов, обучающихся по специальностям 31.08.49 Терапия, 31.08.45 Пульмонология, 31.08.19 Педиатрия, 31.08.51 Фтизиатрия, по дисциплинам «Внутренние болезни», «Фтизиатрия» и утверждено на протокол № 2 от «19» февраля 2023г.

Рецензенты: А.О. Марьяндышев, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист фтизиатр СЗФО, член-кор. РАН, профессор, д.м.н.;
А.В. Мордык заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, профессор, доцент, д.м.н.

Авторы: А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, А.Л. Маслянский, И.В. Кудрявцев, Д.А. Кудлай

И55.4 Иммунодиагностика туберкулезной инфекции: Учебное пособие / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, А.Л. Маслянский, И.В. Кудрявцев, Д.А. Кудлай – Красноярск: изд. АС-КИТ, 2024. – 137с.

В учебном пособии рассматриваются вопросы иммунологии и представлены методы иммунодиагностики туберкулезной инфекции у взрослых и детей, в том числе после COVID-19.

Учебное пособие подготовлено для врачей медицинских высших учебных заведений, обучающихся по дисциплине «Внутренние болезни», раздел «Фтизиатрия», «Пульмонология», «Педиатрия», врачей – терапевтов, инфекционистов и педиатров. Настоящее издание иллюстрировано рисунками, схемами и таблицами. Имеются тестовые задания для самоконтроля.

Рекомендовано к печати решением Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Протокол №3 от 04 марта 2024 года).

УДК 614.2-312.6(047)

ББК 51.1(2)2

Без объявления

© А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, А.Л. Маслянский, И.В. Кудрявцев, Д.А. Кудлай, 2024

ISBN 978-5-6050478-5-8

© ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	6
ПРЕДИСЛОВИЕ	7
ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ.....	8
ВВЕДЕНИЕ	9
1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	10
1.1 Мониторинг эпидемических показателей туберкулеза.....	10
1.2 Эпидемиология туберкулезной инфекции в Российской Федерации за последние годы	10
	16
2. ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	25
2.1 Современные аспекты патогенеза: от эксперимента к клинике.....	25
2.2 Особенности иммунного ответа при туберкулезной инфекции	31
2.3 Туберкулез и аутоиммунное воспаление.....	46
2.4 Особенности иммунного ответа у больных туберкулезом и COVID-19 .	62
3. ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	77
3.1 Общие принципы диагностики туберкулезной инфекции	77
3.2 Иммунологические методы диагностики.....	75
3.3 Латентная туберкулезная инфекция.....	94
	112
4. ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	126
5 Контроль полученных знаний.....	132

АВТОРЫ

Старшинова Анна Андреевна, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, начальник Управления научными исследованиями профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, доктор медицинских наук

Довгалиук Ирина Федоровна, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, советник директора главный внештатный специалист фтизиопедиатр Северо-Западного региона, доктор медицинских наук, профессор

Кудрявцев Игорь Владимирович, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией клеточной иммунологии, ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, доцент кафедры иммунологии, кандидат биологических наук

Маслянский Алексей Леонидович, ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующий научно-исследовательской лабораторией ревматологии и иммунопатологии, профессор научно-клинического и образовательного Центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», доктор медицинских наук

Кудлай Дмитрий Анатольевич, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Туберкулёз – инфекционное заболевание, вызванное микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis complex*), к которым относят *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*.

Микобактериоз — заболевание легких и других органов, вызываемое атипичными (нетуберкулезными) микобактериями, отличающимися от микобактерий туберкулеза более быстрым ростом на питательных средах, способностью к пигментообразованию, активностью некоторых ферментов, что учитывается при их типировании.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние, определяемое персистенцией в организме микобактерий туберкулеза и характеризующееся положительным ответом на высокоспецифичные иммунологические тесты при отсутствии клинических и рентгенологических проявлений активного туберкулезного процесса. Человек с ЛТИ не является больным и не заразен для окружающих.

ВИЧ-инфекция – инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, относится к медленно прогрессирующему антропонозному заболеванию с контактным механизмом передачи, со специфическим поражением иммунной системы (преимущественно Т-хелперов), вследствие чего организм становится высоко восприимчивым к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в итоге приводят к гибели больного.

Люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ) - лица с положительным ВИЧ-статусом без проявлений активного туберкулеза.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АРВ – антиретровирусная

АРВП – антиретровирусные препараты

АРВТ – антиретровирусная терапия

АРТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БЦЖ вакцина – вакцина Кальмета и Герена

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

КТП – кожная туберкулиновая проба

КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТБ – туберкулез

CD4 – Т-лимфоциты, имеющие CD4-рецепторы

CDC (USA) – Центр по контролю и профилактике заболеваний (США)

СFP10 – рекомбинантный культурально фильтрованный белковый антиген, используемый при ТОГИ-тестах

СYP3A4 – изофермент цитохрома P450

ESAT -6 – рекомбинантный ранее секретируемый белковый антиген, используемый при ТОГИ-тестах

НВеAg – поверхностный антиген гепатита В

НBs Ag – поверхностный антиген гепатита В

Ig M – иммуноглобулин М

IGRA – тест освобождения гамма-интерферона

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пособие посвящено эпидемиологии, профилактике, особенностям иммунного ответа и методам иммунодиагностики туберкулезной инфекции, основанное на накопленном опыте и данных литературы. В пособии представлен анализ эпидемической ситуации туберкулезной инфекции в Российской Федерации за последнее десятилетие, рассмотрены вопросы профилактики, представлены методы иммунодиагностики и подходы к профилактике туберкулезной инфекции. Отдельно рассматриваются особенности различных проявлений туберкулезной инфекции после COVID-19. В пособии представлены актуальные нормативные документы, разработанные и утвержденные за последние годы. Каждый раздел снабжен иллюстративным материалом и перечнеи используемых источников. Пособие предназначено для фтизиатров, пульмонологов, терапевтов, педиатров, инфекционистов, медицинских работников и ординаторов медицинских вузов.

Все права авторов защищены. Ни одна часть данного пособия не может быть занесена в память компьютеров либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения авторов.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ

Профилактическая деятельность:

ПК-1. Готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания.

ПК-2. Готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными.

Диагностическая деятельность:

ПК-5. Готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Лечебная деятельность:

ПК-6. Готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании фтизиатрической медицинской помощи.

ПК-7. Готовность к оказанию медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе участию в медицинской эвакуации.

Реабилитационная деятельность:

ПК-8. Готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санитарно-курортном лечении.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема туберкулезной инфекции не была решена до пандемии новой коронавирусной инфекции, несмотря на достигнутые к 2019 году успехи по снижению заболеваемости и смертности, и приобрела еще большую актуальность при распространении в мире вируса SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*).

За последние годы всем мировым сообществом были предприняты меры, направленные на борьбу с распространением туберкулезной инфекции. Последствия пандемии COVID-19 привели к нарушению уже отлаженных программ по выявлению и поддержке больных туберкулезом и лиц с латентной инфекцией. В 2021 году ожидаемо ВОЗ констатировало повышение числа смертельных исходов до 1,5 мил человек и повышение числа новых случаев больных туберкулезом с 5,8 мил до 6,4 мил человек.

Рассмотрение иммунологических особенностей иммунного ответа больных туберкулезом может быть актуальным для понимания процессов формирования лекарственной устойчивости возбудителя и разработки новых патогенетических методов терапии. В настоящее время описано несколько возможных ключевых звеньев, составляющих патогенез аутоиммунного воспаления при туберкулезе, а именно: адьювантное воздействие *M. tuberculosis*; молекулярная мимикрия; нарушение взаимодействия между лимфоцитами, дендритными клетками и цитокиновым звеном иммунитета; отсутствие надлежащей иммунорегуляции, вызванное аномальным метаболизмом и иммуногенетическими особенностями организма.

С уважением,
д.м.н, профессор кафедры
факультетской терапии с клиникой,
начальник Управления научными исследованиями
ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова» Минздрава России
Старшинова А.А.

Часть 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

1.1 Мониторинг эпидемических показателей туберкулеза

Основные направления борьбы с туберкулезом должны базироваться на данных эпидемической обстановки [1,2]. Оценка реальной эпидемической ситуации позволяет осуществлять планирование противотуберкулезных мероприятий с определением приоритетных задач. С целью проведения своевременных профилактических мероприятий необходимо вовремя распознавать параметры ухудшения эпидемической ситуации, что требует проведения регулярного статистического анализа данных. Однако в условиях большого числа данных, отражающих эпидемическую обстановку в регионе, необходимо учитывать возможность их произвольной трактовки и разнообразии факторов, влияющих на их вариабельность.

В настоящее время принято оценивать эпидемическую ситуацию по показателю смертности и распространенности туберкулезной инфекции. В то же время показатель инфицирования микобактериями туберкулеза, а в настоящее время это уровень латентной туберкулезной инфекции по результатам современных иммунологических тестов, является важным критерием благоприятной эпидемической обстановки в регионе [3].

Получение наиболее объективной информации требует анализа и сопоставления показателей между собой, а также выявления между ними взаимосвязи [1].

Основной целью объективной оценки эпидемической ситуации является:

- оценка цикличности заболеваемости;
- прогноз дальнейшего развития заболеваемости;
- оценка эффективности различных (например, профилактических) мероприятий;
- сопоставление динамики заболеваемости с динамикой возможных факторов риска.

Определение реальной эпидемической ситуации по туберкулезу в ряде случаев достаточно затруднительно в связи с недостоверностью ряда показателей и их произвольной трактовкой. В связи с чем необходима наиболее объективная оценка эпидемической обстановки по туберкулезу в регионе [2].

Значение планирования противотуберкулезных мероприятий:

- определение приоритетных задач;
- предотвращение возможного ухудшения эпидемической обстановки;
- проведение своевременных профилактических мероприятий;
- возможность распознать первые признаки ухудшения эпидемиологической ситуации.

Основные эпидемиологические показатели, определяющие распространенность туберкулезной инфекции

Заболееваемость туберкулезом — количество больных с впервые в жизни выявленным туберкулезом в течение календарного года на 100 тыс. населения.

Смертность от туберкулеза — число умерших от туберкулеза и его последствий в течение года на 100 тыс. человек.

Риск первичного инфицирования МБТ — число детей с «виражом» туберкулиновой пробы из числа детей, обследованных методом туберкулинодиагностики, на 100 тыс. населения.

Риск первичного инфицирования выше 0,1% свидетельствует о неблагоприятной эпидемической ситуации.

Расчет показателей заболеваемости в Российской Федерации

Расчет показателей заболеваемости принято производить по отчетной форме федерального государственного статистического наблюдения № 8 "Сведения о заболеваниях активным туберкулезом" (ф. № 8), в которую должны быть включены сведения о всех впервые выявленных (в/в) больных туберкулезом, заболевших на территории России, в том числе диагноз у которых установлен посмертно [2] (Рисунок 1).

Показатель заболеваемости (ПЗ) территориальный =	Число в/в (по форме N 8)
	----- x 100000 Среднегодовая численность населения

При анализе ПЗ необходимо учитывать тактику их формирования в предыдущие периоды.

Рисунок 1 – Расчет показателя заболеваемости

Сведения о впервые выявленных больных туберкулезом содержатся также в отчетной форме федерального государственного статистического наблюдения N 33 "Сведения о больных туберкулезом" (ф. N 33), в которой учитываются пациенты, наблюдаемые в противотуберкулезных учреждениях системы Минздрава (Рисунок 2).

Показатель заболеваемости Минздравсоцразвития =	Число в/в, зарегистрированных по ф. N 33 + + число больных постоянных жителей, диагноз туберкулеза у которых поставлен посмертно
	----- x 100000 Среднегодовая численность населения

Рисунок 2– Расчет показателя заболеваемости Минздрава

Расчет показателя заболеваемости туберкулезом детей (ПЗД) производится общепринятым методом (Рисунок 3):

ПЗД =	Число в/в больных туберкулезом детей
	----- x 100000 Среднегодовая численность детского населения

Рисунок 3 – Расчет показателя заболеваемости туберкулезом детей

Расчет показателя первичного инфицирования детей (ППИД) производится по формуле (Рисунок 4):

ппид =	Число детей с виражом туберкулиновых проб, зарегистрированных в отчетном году
	----- x 100000 Среднегодовая численность детского населения



Рисунок 4 - Расчет показателя первичного инфицирования детей

Для оценки эффективности активного выявления больных туберкулезом принято учитывать два основных показателя:

- охват населения осмотрами;
- долю больных, выявленных при активном обследовании.

Показатель охвата населения осмотрами (ПО) рассчитывается в процентах: число населения, обследованного всеми методами с целью выявления больных туберкулезом и другими заболеваниями органов грудной клетки, делится на все население соответствующего региона (рисунок 5).

$$\text{ПО} = \frac{\text{Число активно обследованного населения}}{\text{Число населения данного региона}} \times 100$$

Рисунок 5 - Показатель охвата населения осмотрами

Доля больных, выявленных при активном обследовании (ДАВ), рассчитывается делением числа больных туберкулезом, выявленных при активном выявлении (ф. N 33), на число впервые взятых на учет больных туберкулезом органов дыхания (ф. N 33), выраженное в процентах (рисунок 6).

$$\text{ДАВ} = \frac{\text{Число больных туберкулезом, выявленных при активном обследовании}}{\text{Число впервые взятых на учет больных туберкулезом органов дыхания}} \times 100$$

Рисунок 6 - Доля больных, выявленных при активном обследовании

Процент больных фиброзно-кавернозным туберкулезом среди всех впервые взятых на учет больных (ПФК) по данным формы N 8 (рисунок 7).

$$\text{ПФК} = \frac{\text{Число в/в больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких}}{\text{Число в/в больных активным туберкулезом легких}} \times 100$$

Рисунок 7 - Процент больных фиброзно-кавернозным туберкулезом среди всех впервые взятых на учет больных

Процент умерших от туберкулеза в первый год наблюдения среди всех умерших от туберкулеза (ПУТ 1) по данным формы N 8 (рисунок 8).

$$\text{ПУТ 1} = \frac{\text{Число умерших от туб. в/в больных, состоявших на учете менее 1 года}}{\text{Число умерших от туберкулеза больных, состоявших на учете}} \times 100$$

Рисунок 8 - Процент умерших от туберкулеза в первый год наблюдения среди всех умерших от туберкулеза

Расчет показателя заболеваемости лиц из бытового контакта с больными туберкулезом (ПЗК) производится по формуле (рисунок 9):

ПЗК =	$\frac{\text{Число лиц, заболевших туберкулезом из контакта}}{\text{Среднегодовое число лиц, находившихся на учете в связи с контактом}} \times 100000$	
-------	---	---

Рисунок 9 - Расчет показателя заболеваемости лиц из бытового контакта с больными туберкулезом

О числе невыявленных больных можно судить по количеству несвоевременно диагностированных заболевших (форма N 33).

К их числу принято относить:

- впервые выявленных взрослых, самопроизвольно выздоровевших от туберкулеза, у которых имеются выраженные остаточные изменения в легких, и с небольшими остаточными изменениями, но с отягощающими факторами;
- впервые выявленных детей, самопроизвольно выздоровевших от туберкулеза, со следами перенесенного туберкулеза;
- самопроизвольно выздоровевших подростков;
- рост больных с хроническими формами туберкулеза, на формирование которого требуется длительный период времени;
- больные, умершие в течение первого года наблюдения, среди всех впервые выявленных.

Список литературы

1. Эпидемиология: Учебник: В 2 т. Т. 1 / Н.И. Брико, Л.П. Зуева, В.И. Покровский, В.П. Сергиев, В.В. Шкарин. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 832 с.

2. Методические рекомендации “Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу” (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11 июня 2007 г. N 0100/5973-07-34)
3. Dye Ch., Scheele S., Dolin P., Pathania V., Raviglione M. Global Burden of Tuberculosis. Estimated Incidence. Prevalence. and Mortality by Country. JAMA, August 18, 1999; no. 282(7), pp. 677-686.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report. - Geneva: World Health Organization. – 2019. - 283p. ISBN 978-92-4-156571-4.

1.2 Эпидемиология туберкулезной инфекции в Российской Федерации за последние годы

За последние годы в РФ благодаря поддержке правительства были внедрены новые молекулярно-генетические методы диагностики ДНК *M.tuberculosis* [1], бактериологические методы (ВАСТЕС MGIT), разработаны новые протоколы лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя с применением бедаквилаина, линезолида, разрешен к применению тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) [2, 3, 4], внедрены новые методы иммунодиагностики (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®), ELISPOT, квантифероновый тест) [5, 6], В протокол диагностики туберкулезной инфекции включена компьютерная томография, расширен охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез, внедрены программы поддержки медицинской помощи больным туберкулезом, в том числе с ВИЧ-инфекцией, учитывающие международный опыт, что привело к уменьшению числа тяжелых форм ТБ среди впервые выявленных больных, а также к снижению заболеваемости и смертности от ТБ [7, 8] (Рисунок 10).

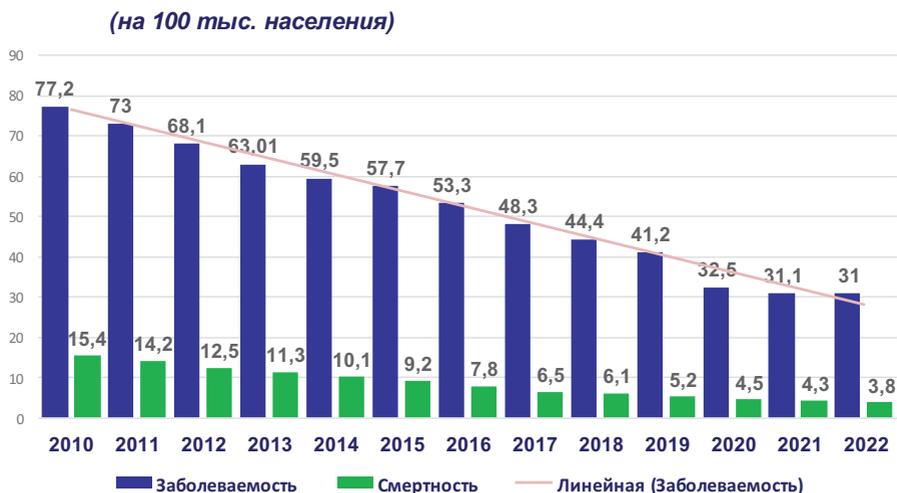


Рисунок 10 – Динамика заболеваемости и смертности в Российской Федерации с 2009 по 2022 год на 100 000 населения

С 2016 года к 2022 году в два раза снизилась заболеваемость

туберкулезом и в три раза - смертность (с 77,2 до 31,0 на 100 000 населения и с 15,4 до 3,8 на 100 000 населения соответственно).

Заболеемость туберкулезом детского населения напрямую коррелирует с общей заболеваемостью населения. Достигнутые успехи также отразились и на снижении заболеваемости туберкулезной инфекцией у детей и подростков, которая с 2010 до 2021 года снизилась у детей с 15,1 до 6,7 на 100 тысяч населения, а у подростков с 36,7 до 12,2 на 100 000 населения соответственно (рисунок 11).

(на 100 тыс. населения)

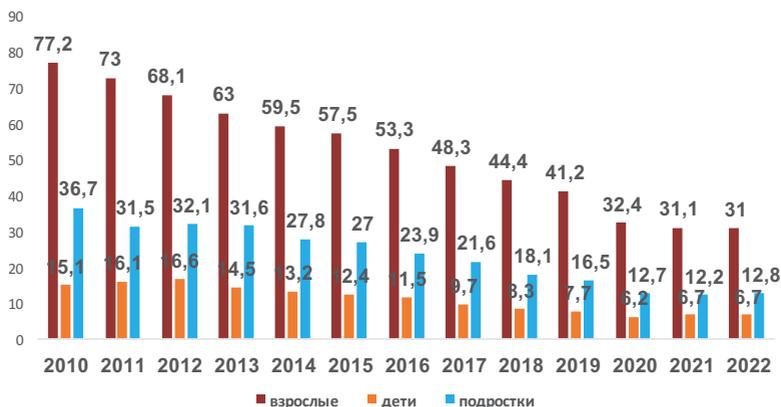


Рисунок 11 – Динамика показателя заболеваемости туберкулезом детского населения в Российской Федерации с 2010 по 2022 год

В 2022 году показатель заболеваемости у подростков несколько вырос - до 12,8 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте от 0 до 14 лет уменьшился на 7,7% (2013 год – 14,3; 2014 год – 13,2 на 100 000 детей). Среди заболевших детей от 0 до 14 лет преобладали лица в возрасте 7-14 лет (49,0%) и 3-6 лет (37,6%). Показатель заболеваемости туберкулезом детей раннего возраста (от 0 до 2 лет) составил 13,4% на 100 000 тысяч населения. Заболеваемость детей в возрасте до 1 года составила 4,1 на 100 000 детей, от 1-2 лет – 9,2; от 3-4 лет – 19,3; от 5-6 лет – 16,2; от 7-14 лет – 13,5 на 100 000 детей соответствующего возраста. Показатель заболеваемости туберкулезом у детей в возрасте 15-17 лет также уменьшился (на 12,6%) в 2014 году по сравнению с 2013 годом (с 31,8 до 27,8 на 100 000 детей) [9].

Несмотря на общую благоприятную эпидемическую ситуацию, в округах РФ показатели отличаются, но с общей тенденцией к снижению (Рисунок 12).

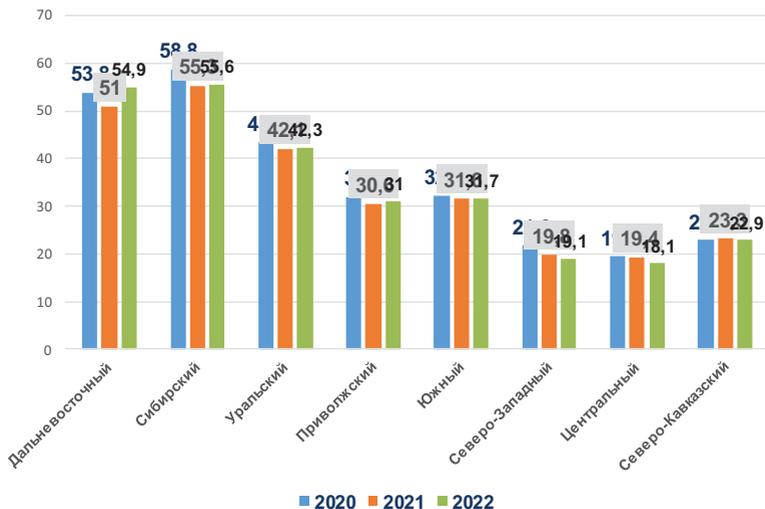


Рисунок 12 – Заболеваемость туберкулезом в округах Российской Федерации к 2022 году

Согласно данным статистики, с 2014 по 2022 годы Северо-Западный федеральный округ (СЗФО) и Центральный федеральный округ (ЦФО) являются наиболее благоприятными регионами по эпидемическим показателям среди остальных округов Российской Федерации.

Заболеваемость постоянного детского населения (форма 8) в округах РФ к 2022 году представлена на рисунке 13.

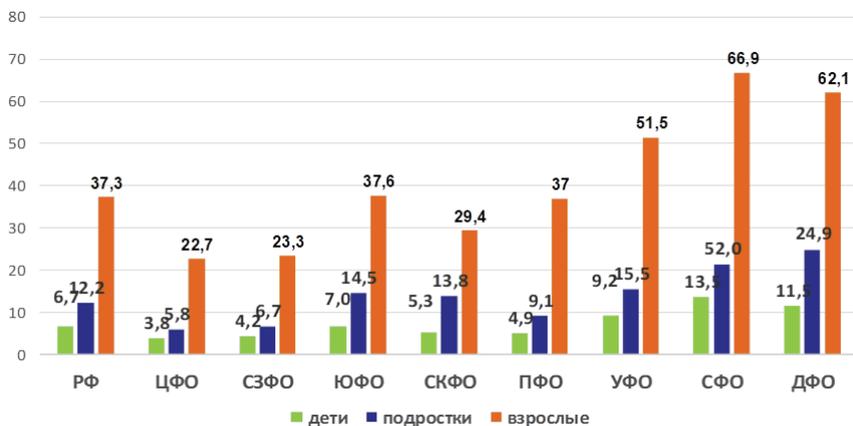


Рисунок 13 - Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в федеральных округах РФ в 2022 году (на 100 000 тысяч населения)

Примечание: РФ – Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ

Показатель заболеваемости детей и подростков в округах РФ в СЗФО (4,2 % на 100 тыс. населения - дети от 0 до 14 лет и 6,2 % - подростки в возрасте от 15 до 17 лет) также наиболее благоприятный и сопоставим с данными ЦФО. Самым неблагоприятным регионом с высоким показателем заболеваемости туберкулезом у взрослых является Сибирский ФО (66,9 % на 100 тыс. населения), в том числе у детей и подростков (13,5 и 21,4 на 100 тыс. населения соответственно). Также по форме 8 в 2020 году высокие показатели заболеваемости постоянного населения, как и в СФО, были зарегистрированы в Дальневосточном регионе (заболеваемость детей – 11,5, подростков – 24,0 и взрослых – 62,1 % на 100 тыс. населения).

Следует отметить, что при благоприятной эпидемической ситуации отмечается повышение числа случаев с несвоевременным выявлением туберкулеза, приведшего к летальному исходу (рисунок 14) [8].



Рисунок 14 – Случаи несвоевременного выявления туберкулеза, приведшего к летальному исходу (%)

В 2021 году, по данным Центра мониторинга, одновременно с ростом годичной летальности больных туберкулезом продолжился рост доли впервые выявленных больных туберкулезом, у которых диагноз туберкулеза был установлен посмертно.

Одной из причин данного положения может быть снижение охвата населения профилактическим обследованием (ПО) на туберкулез (рисунок 15) [11, 12].

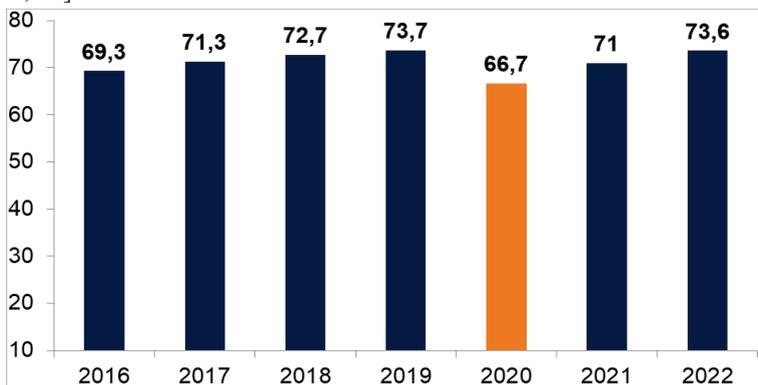


Рисунок 15 - Охват населения профилактическими осмотрами с 2016 по 2022 год (%)

На фоне снижения показателя охвата населения ПО на туберкулез динамика снижения заболеваемости может быть расценена как

положительная. Представленная тенденция также будет оказывать соответствующее влияние на показатель заболеваемости детского населения. Как было показано ранее, доказано наличие корреляционной зависимости между показателями заболеваемости населения и заболеваемости у детей.

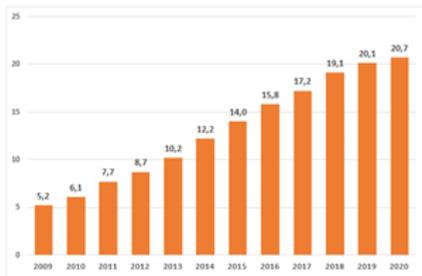
Следует отметить, что в конце 80-х годов охват профилактическим обследованием населения на туберкулез (ПО) составлял 75%, что позволило к концу 90-х годов достичь наиболее благоприятного показателя заболеваемости туберкулезом - 34,0 на 100 тыс. населения [11]. В настоящее время нет четких критериев оценки ПО населения на туберкулез, от которого может зависеть выявление новых случаев заболевания туберкулеза у взрослых и подростков. В то же время наиболее четко обозначена необходимость охвата не менее 95% подростков от 15 до 18 лет флюорографическим обследованием согласно Санитарно-эпидемическим требованиям по профилактике инфекционных болезней 3.3686-21 от 28.01.2021 года. В одном из исследований доказана значимость рентгенологического обследования только при проведении ФЛГ обследования для выявления патологии легких не менее 95% населения [13]. Правильная организация профилактического флюорографического обследования (ФЛГ), по данным проведенного коллегами анализа, может повысить эффективность обследования до 94,7% и снизить долю лиц, уклоняющихся от ФЛГ [14].

Необходимо отметить, что согласно нормативным документам (Приказ МЗ РФ №124н от 21.03.2017 года, СанПиН 3.3686-21 от 28.01.2021 года, Методические рекомендации «Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции» (Москва, 2018)) необходимо проведение массовой иммунодиагностики среди детей до 17 лет включительно. Однако, по данным Старишной А.А. (2020), при проведении мета-анализа и сравнении показателей диагностической значимости Диаскинтеста и пробы Манту с 2 ТЕ установлено, что диагностическая чувствительность Диаскинтеста составила 100% при специфичности теста 97,9%, общая диагностическая значимость диаскинтеста – 97,9%. В то же время чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ - 100% , но специфичность - 10,2%). По данным исследований прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов в развитии туберкулезной инфекции составила для Диаскинтеста® 82,1% и 85,0% соответственно (для пробы Манту с 2ТЕ 39,7% и 15,3) [15].

Таким образом, у подростков наравне с ФЛГ необходимо проведение Диаскинтеста.

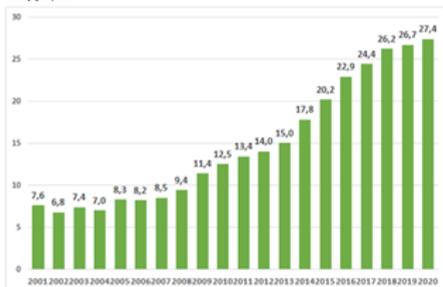
В то же самое время проблема роста туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией не решена (рисунок 16).

Доля ТБ/ВИЧ в структуре общего показателя заболеваемости ТБ, Россия, 2009-2020 годы, %



А

Доля МЛУ-ТБ в структуре показателя заболеваемости ТБ с бактериовыделением (МБТ+), Россия, 2001-2020 годы, %



Б

Рисунок 16 – Доля больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (А) и доля больных с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ) в структуре туберкулеза с бактериовыделением (Б) (%) до 2020 года

Согласно проведенному анализу данных, продолжается рост числа больных с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ) в структуре туберкулеза с бактериовыделением (%) и доли больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией начиная с 2019 года по 2020 год [16].

Таким образом, при низком охвате рентгенологическим обследованием населения в РФ показатели заболеваемости не будут объективными из-за отсутствия сведений о патологических изменениях легких у необследованного населения, как правило, плохо организованного. Достигнутые результаты являются следствием комплексной работы по борьбе с туберкулезом фтизиатрической службы РФ. Однако анализ эпидемиологических данных по туберкулезной инфекции до начала пандемии COVID-19 и после 2020 года продемонстрировал снижение показателей заболеваемости и смертности в Российской Федерации в целом. При этом, согласно данным Доклада Всемирной организации здравоохранения о глобальной борьбе с туберкулезом 2022 г., в мире отмечается повышение показателей смертности от заболевания.

Неблагоприятная тенденция по регистрации туберкулеза посмертно может отражать низкий уровень выявления туберкулеза, что является неблагоприятным фактором прогноза изменения эпидемической ситуации по

туберкулезу в дальнейшем с нарастанием эпидемиологических показателей заболеваемости и смертности.

Остается актуальной проблема распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, а также туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Сочетание низкого выявления туберкулеза у населения и продолжающийся рост туберкулеза с ЛУ может существенно осложнить эпидемическую ситуацию в дальнейшем.

Список литературы

1. Mokrousov I., Vyazovaya A., Narvskaya O., Zhuravlev V., Otten T., Vishnevsky B., Millet J., Rastogi N., Jiao W.W., Shen A.D. Real-time pcr assay for rapid detection of epidemiologically and clinically significant mycobacterium tuberculosis beijing genotype isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(50):1691-1693.
2. Borisov S.E., Belilovski E., Filippov A., Dheda K., Enwerem M., Leyet R.R., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G.B., Sotgiu G., Saderi L., Tiberi S., Kunst H., Alffenaar J.W., Maryandyshev A., Ganatra S., Amale R., Mullerpattan J., Udawadia Z.F., Skrahina A. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *European Respiratory Journal*. 2017. Т. 49. № 5. С. 1700387.
3. Старшинова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Кудлай Д.А., Павлова М.В., Яблонский П.К. Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):56-63. doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63
4. Эффективность применения новых режимов химиотерапии у больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / П.К. Яблонский, А.А. Старшинова, М.М. Назаренко [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(2): 67—75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2). 67-75.
5. Starshinova A.A., Dovyalyk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *International Journal of Mycobacteriology*. 2020;9(4):335-346.
6. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59-67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>

7. Nechaeva O.B. The state and prospects of the anti-tuberculosis service in Russia during the period of COVID-19. Tuberculosis and lung diseases. 2020; 98(12):7-19. (Russ)
8. Nechaeva O.B, Son I.M, Gordina A.V, Sterlikov S.A, Kucheryavaya D.A, Dergachev A.V, Ponomarev S.B. Resources and activities of TB organizations in the Russian Federation in 2019–2020 (statistical materials) / M.: RIO TsNPIOIZ, 2021:112 p.(Russ)
9. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97(9):59-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
10. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020. Accessed January. 2021;4:250.
11. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 280 с.
12. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2020–2021 гг. (статистические материалы) /И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов, Ю.В. Михайлова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, А.В. Гордина, С.Б. Пономарёв. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 92 с
13. Рыжкин С.А., Михайлов М.К., Зарипов Р.А. Основные этапы становления и перспективные направления развития системы массовой профилактической флюорографии органов грудной клетки. Казанский медицинский журнал. – 2006: 87(2); 134-140.
14. Стерликов С.А. Организационные аспекты повышения эффективности профилактических флюорографических осмотров. Медицинский альянс. - 2013. - № 4. - С. 28-34.
15. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 121–129.
16. Цыбикова Э.Б. Динамика заболеваемости туберкулезом в России в первом двадцатилетии XXI века. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67(6):14. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-14.

Часть 2

ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

2.1. Современные аспекты патогенеза: от эксперимента к клинике

Туберкулезная инфекция отличается большой вариабельностью на разных стадиях инфекции - от дормантного состояния до манифестного заболевания, что зависит от вирулентности и количества попавшего в организм возбудителя, длительности контакта и путей заражения, а также от состояния иммунитета хозяина. Данные характеристики не позволяют создать модель заболевания на животных с возможностью в точности повторить развитие заболевания у человека [1, 2].

Первое взаимодействие организма хозяина и патогена при туберкулезе происходит при распознавании *M.tuberculosis* клетками системы врожденного иммунитета. Считается, что в этот момент врожденный иммунитет имеет решающее значение для запуска раннего антимикобактериального ответа, но этот первичный контакт также, по-видимому, определяет прогрессирование инфекции и долгосрочный контроль над распространением *M.tuberculosis*. Именно это первичное взаимодействие патогена и клеток хозяина является необходимой предпосылкой для захвата и презентации антигенов клетками системы адаптивного иммунитета, равно как и отвечает за последующие реакции, направленные на регулирование воспаления. Однако клетки врожденного иммунитета часто являются «нишами» для репликации микобактерий, и *M.tuberculosis* использует различные стратегии, которые снижают эффективность в первую очередь реакций системы врожденного иммунитета с целью индукции хронической инфекции.

Различные модели легочного и внелегочного туберкулеза были опробированы на лабораторных животных, которых считают наиболее восприимчивыми к туберкулезной инфекции, – на морских свинках, кроликах и нечеловекообразных приматах, а также на мало восприимчивых – собаках и кошках. Животные модели ТБ используют для изучения патоморфологических изменений органов и тканей, а также для тестирования эффективности новых вакцин и методов лечения туберкулеза и других целей. При этом для решения конкретных задач используют разные линии животных, а также способы их заражения [3, 4].

На мышцах убедительно показано вовлечение лимфатических узлов в течение первого месяца инфекции. Считается, что микобактерии туберкулеза

(Mtb) обитают в макрофагах, хотя наблюдаются инфицированные дендритные клетки (DCs). После аэрозольной инфекции Mtb фагоцитируются альвеолярными макрофагами, миелоидными DCs и нейтрофилами в легких [5].

Было показано, что Mtb инфицирует фагоцитарные клетки различных фенотипов, причем преобладающие популяции инфицированных клеток со временем меняются, и что миелоидные DCs в легких и лимфатических узлах являются основной популяцией клеток, инфицированных Mtb. Также было обнаружено, что бактерии в лимфатическом узле, дренирующем легкие, транспортируются туда из легких с помощью CCL19/CCL21-зависимого механизма и что транспорт бактерий в лимфатический узел является временным явлением, несмотря на хроническую инфекцию [6].

Популяции легочных клеток, которые с высокой частотой инфицированы Mtb, относительно неэффективны в стимуляции Ag-специфичных CD4+ Т-лимфоцитов, что может ингибировать презентацию Ag МНС класса II без снижения в поверхностной экспрессии МНС класса II. Эти результаты показывают, что Mtb нацелен на миграцию DCs и презентацию Ag *in vivo*, способствуя персистирующей инфекции [7, 8, 9]. В то время как другие респираторные вирусные и бактериальные патогены вызывают миграцию DCs к лимфатическим узлам, чтобы активировать иммунную систему в течение 1-3 дней после инфицирования [8], этот важный процесс затягивается при Mtb-инфекции.

Несколько исследований показали, что Mtb-инфицированные DCs не мигрируют в лимфатический узел и не приммируют Т-клетки до 9-11 дней после заражения [6]. Данная задержка распространения Mtb в лимфатические узлы, как полагают некоторые авторы, играет роль в повышенной восприимчивости мышей С3Н/HeJ к Mtb, по сравнению с мышами С57BL/6 [10, 11]. Также показано, что миграция DCs была преходящей, замедляясь после пика на 21 день после заражения, что является интересным наблюдением, учитывая хронический характер туберкулеза.

Дисрегулируются миграционные функции не только DCs, но и интерстициальных макрофагов, которые транспортируют Mtb к лимфатическим узлам и относительно плохо стимулируют Т-клеточные ответы на антигены Mtb [12, 13, 6].

Одним из самых ранних (5–15 дней после инфицирования) наблюдений в легких является воспаление легочных лимфатических сосудов [8]. Заметное увеличение внутригрудных лимфатических узлов определялось примерно через 20 дней после инфицирования, которое прогрессировало до тяжелой лимфаденопатии через 30 дней после инфицирования Mtb [14, 15].

Поражение лимфатических узлов также было отмечено на моделях кроликов [16].

В настоящее время нет четкого представления о механизмах, которые влияют на развитие или активацию туберкулезной инфекции у лиц, инфицированных Mtb (Рисунок 17). В то же время остаются вопросы относительно механизмов перехода латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) к активной туберкулезной инфекции [17].

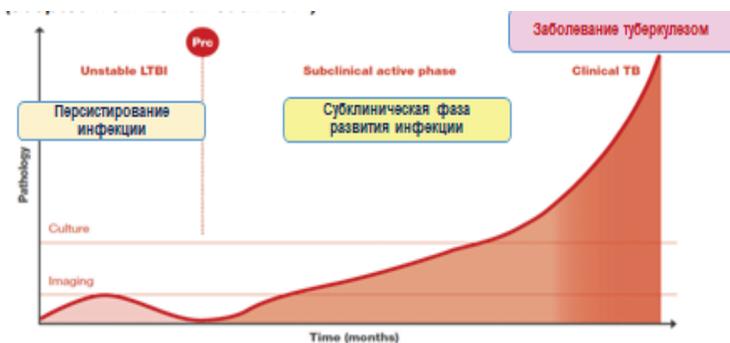


Рисунок 17 – Этапы перехода от латентной туберкулезной инфекции к активному туберкулезу [17]

Изучение динамики перехода от инфицирования Mtb и размножения возбудителя до развития воспаления в тканях чрезвычайно сложно, что связано с характеристиками возбудителя и отсутствием четкого понимания возможности длительности персистенции микобактерий в организме человека [18].

В экспериментальных условиях на модели макак была проанализирована динамика инфицирования Mtb легких и лимфатических узлов. При инфицировании Mtb макак *Сynomolgus* было показано, что в 50% случаев макаки заболевают активным туберкулезом, но у другой половины животных определялась латентная туберкулезная инфекция [19].

В то же время макаки-Rhesus более восприимчивы к Mtb. У них всегда развивается активный туберкулез при заражении вирулентным штаммом Mtb [20].

Было показано, что если Mtb поражают лимфатические узлы, то возникает адаптивный иммунный ответ. Первичный механизм уничтожения бактерий, вероятно, связан с выработкой цитокинов, хемокинов, цитолитических и других эффекторных молекул клетками лимфатических узлов [21].

Результаты проведенных экспериментальных исследований на макаках *Cynomolgus* приблизили нас к пониманию развития туберкулезной инфекции и главное - что практически невозможно сделать у людей - латентной туберкулезной инфекции и позволили оценить иммунный ответ на специфичные антигены *Mtb* и эффективность превентивной химиотерапии у лиц с ЛТИ. Данные механизмы обуславливают её неэффективность, в частности при распространенных гранулемах торакальных ЛУ, что позволит найти пути решения задач лечения доклинической формы туберкулезной инфекции. При этом понимание изменений иммунного ответа является одним из основополагающих в разработке новых методов профилактики, диагностики и лечения туберкулезной инфекции.

Список литературы

1. Мясоедов Ю.М., Пузанова В.В. Изучение развития туберкулезного процесса на модели морских свинок, инфицированных мутантными по RD-1 региону микобактериями. *БИОМЕДИЦИНА*. 2014;1(4):40-46.
2. Вишневский Б.И., Маничева О.А., Яблонский П.К. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis*. Инфекция и иммунитет. 2014;4(4):319–330. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-319-330
3. Шрамко П.А., Грищенко Н.С., Рудницкая Т.И. и др. Моделирование хронической туберкулезной инфекции у мышей методом внутрибрюшинного заражения и анализ активации аминоксантином мутантов штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37RV с делециями по генам. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 4:47–50.
4. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63-74. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>
5. Capuano SV 3rd, Croix DA, Pawar S, Zinovik A, Myers A, Lin PL, et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection. *Infect Immun*. 2003; 71(10):5831–44. <https://doi.org/10.1128/iai.71.10.5831-5844.2003>.
6. Wolf AJ, Linas B, Trevejo-Nuñez GJ, Kincaid E, Tamura T, Takatsu K, Ernst JD. *Mycobacterium tuberculosis* infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. *J Immunol*. 2007 Aug 15;179(4):2509-19. doi: 10.4049/jimmunol.179.4.2509. PMID: 17675513.
7. Chackerian AA, Alt JM, Perera TV, Dascher CC, Behar SM. Dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* Is Influenced by Host Factors and

Precedes the Initiation of T-Cell Immunity. *Infection and Immunity*.2002; 70(8):4501–9. <https://doi.org/10.1128/iai.70.8.4501-4509.2002>.

8. Basaraba RJ, Smith EE, Shanley CA, Orme IM. Pulmonary lymphatics are primary sites of *Mycobacterium tuberculosis* infection in guinea pigs infected by aerosol. *Infect Immun*. 2006; 74(9):5397–401. <https://doi.org/10.1128/IAI.00332-06>.

9. Cadena AM, Hopkins FF, Maiello P, Carey AF, Wong EA, Martin CJ, et al. Concurrent infection with *Mycobacterium tuberculosis* confers robust protection against secondary infection in macaques. *PLoS Pathog*. 2018; 14(10):e1007305. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007305>.

10. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*. 2009; 37(2):80-86.

11. Chtanova T, Han SJ, Schaeffer M, van Dooren GG, Herzmark P, Striepen B, et al. Dynamics of T cell, antigen-presenting cell, and pathogen interactions during recall responses in the lymph node. *Immunity*.2009; 31(2):342–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.023>.

12. Kraft SL, Dailey D, Kovach M, Stasiak KL, Bennett J, McFarland CT, et al. Magnetic resonance imaging of pulmonary lesions in guinea pigs infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 2004; 72(10):5963–5971. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.10.5963-5971.2004>.

13. Lerner TR, de Souza Carvalho-Wodarz C, Repnik U, Russell MR, Borel S, Diedrich CR, et al. Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Invest*. 2016; 126 (3):1093–1108. <https://doi.org/10.1172/jci83379>.

14. O’Garra A., Redford P., McNab F., Bloom C., Wilkinson R., Berry M. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31:475-527. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>.

15. Ordway D, Palanisamy G, Henao-Tamayo M, Smith EE, Shanley C, Orme IM, et al. The cellular immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in the guinea pig. *J Immunol*. 2007; 179(4):2532–41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2532>.

16. Nedelchev GG, Raghunand TR, Jassal MS, Lun S, Cheng QJ, Bishai WR. Extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium bovis* but not *Mycobacterium tuberculosis* in a bronchoscopic rabbit model of cavitary tuberculosis. *Infect Immun*. 2009; 77(2):598–603. <https://doi.org/10.1128/IAI.01132-08>.

17. 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, 2017- 32p.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-НТМ-ТВ-2017>.

18. Старшинова А.А., Зинченко Ю.С., Истомина Е.В., Басанцова Н.Ю., Филатов М.В., Беляева Е.Н., Назаренко М.М., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Павлова М.В., Алексеев Д.Ю., Кудлай Д.А., Яблонский П.К. Диагностика латентной туберкулезной инфекции в учреждениях различного профиля и формирование группы риска по заболеванию туберкулезом. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.2019; 3:33-39.

19. Lin PL, Rodgers M, Smith L, Bigbee M, Myers A, Bigbee C, et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect Immun.* 2009; 77(10):4631–4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09>.

20. Maiello P, DiFazio RM, Cadena AM, Rodgers MA, Lin PL, Scanga CA, et al. Rhesus macaques are more susceptible to progressive tuberculosis than cynomolgus macaques: A quantitative comparison. *Infect Immun.* 2017. <https://doi.org/10.1128/IAI.00505-17>.

21. Ganchua SKC, Cadena AM, Maiello P, Gideon HP, Myers AJ, Junecko BF, et al. Lymph nodes are sites of prolonged bacterial persistence during *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. *PLoS Pathogens* 2018; 14(11):e1007337. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007337>.

2.2. Особенности иммунного ответа при туберкулезной инфекции

В настоящее время выделяют три типа врожденного и адаптивного клеточно-опосредованного эффекторного иммунитета, которые определяют как 1 тип, 2 тип и 3 тип воспаления [1, 2].

Различные типы иммунных реакций обеспечивают характерную для каждого типа патогена максимально эффективную и минимально затратную защитную реакцию (рисунок 18) [3].

Три типа воспаления или их комбинации лежат в основе патогенеза различных иммуноопосредованных расстройств, имеющих неинфекционную природу. Считается, что иммунная система человека уже на этапе реакций врожденного иммунитета может различать типы патогенов:

- внутриклеточно-паразитирующие патогены (некоторые бактерии, в том числе *M.tuberculosis*, простейшие, вирусы);
- многоклеточные паразиты (напр. гельминты, а также различного рода яды и токсины, выделяемые многоклеточными экзо- и эндопаразитами);
- внеклеточно-паразитирующие патогены (бактерии и грибы, обитающие в межклеточном пространстве организма).

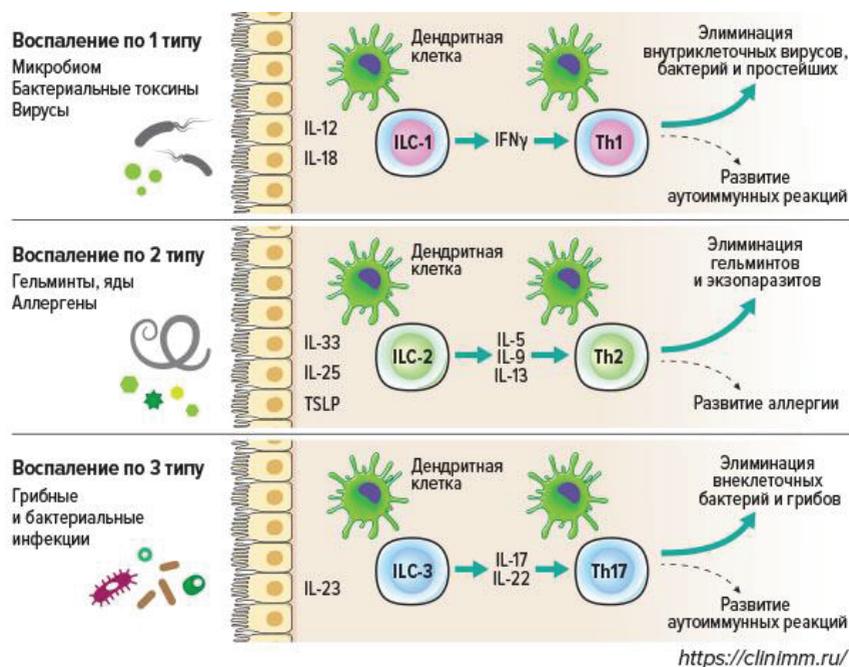


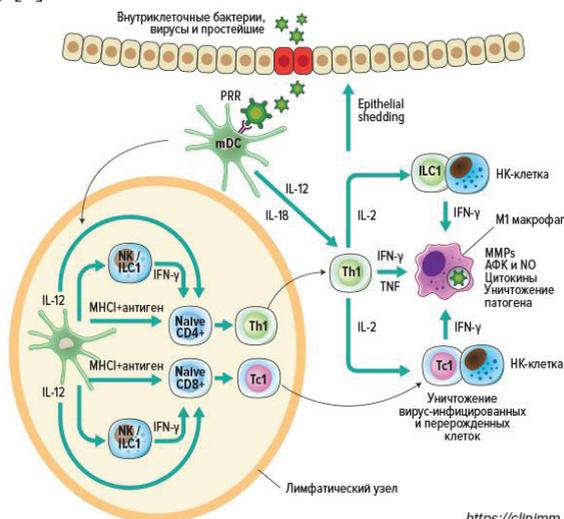
Рисунок 18 - Три типа воспалительного ответа [3]

В настоящее время предполагается, что именно тип патогена лежит в основе стратегии иммунного ответа.

Данную стратегию определяют цитокины, которые секретируют клетки, входящие в состав барьерных тканей организма, а также специализированные антиген-презентирующие клетки – дендритные клетки (DCs). После распознавания типа патогена тканерезидентные клетки получают информацию о природе патогена и, продуцируя соответствующие комбинации цитокинов, определяют направление развития воспалительного ответа как на местном, так и на организменном уровне.

В дальнейшем именно цитокины, продуцируемые активированными DCs и ILCs, определяют направление "поляризации" "наивных" Т-хелперов (Th) при развитии определенного типа ответа в лимфоидной ткани. И, наконец, по завершении клональной экспансии и дифференцировки Т-хелперов в периферические ткани мигрируют зрелые Th клетки, которые при распознавании патогена продуцируют эффекторные цитокины, способные активировать различные эффекторные клетки врожденного и приобретенного иммунитета. Именно клетки-эффекторы врожденного и приобретенного иммунитета играют ведущую роль в уничтожении внедрившегося патогена.

Иммунные реакции, опосредованные клетками I типа, наиболее эффективны в отношении внутриклеточно-паразитирующих микроорганизмов, включая *M.tuberculosis*, а также опухолевых клеток (рисунок 19) [3].



<https://clinimm.ru/>

Рисунок 19 - Развитие воспаления по I типу [3]

Ключевые клетки-эффекторы при данном типе иммунного ответа, которые непосредственно уничтожают патоген, – лимфоциты с цитотоксическими свойствами, а именно NK-клетки и CD8+ Т-клетки, а также тканевые макрофаги [1, 2].

Традиционно выделяют 3 главные задачи или функции, которые реализуются при развитии воспаления I типа:

- элиминация зараженной (вирусами) клетки (NK),
- элиминация патогена в фаголизосомах (M1-макрофаги),
- придание незараженным клеткам антивирусного статуса (IFN I и III типа).

При первичном распознавании *M.tuberculosis* происходит не только определение патогена, но и программирование дальнейшего течения иммунного ответа. Как уже отмечалось ранее, клетки врожденного иммунитета могут быть нишами для репликации различных микобактерий, в том числе *M.tuberculosis*, которые снижают эффективность. Такая реакция системы врожденного иммунитета является основной стратегией индукции хронической инфекции. В связи с чем далее будут рассмотрены некоторые особенности взаимодействия микро и макроорганизма с целью ослабления *M.tuberculosis* иммунного ответа с помощью уклонения от клеток врожденного иммунитета хозяина.

Распознавание *M.tuberculosis* и дендритные клетки

В настоящее время описаны многочисленные поверхностные детерминанты или PAMPs (от англ. «pathogen associated molecular patterns» или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) *M.tuberculosis*, которые эффективно распознаются различными паттерн-распознающими рецепторами врожденного иммунитета. Следует отметить, что спектр этих распознающих рецепторов весьма широк и включает в себя лектины С-типа (например, маннозный рецептор, DC-SIGN, Dectin-1, Dectin-2 и др.), рецепторы для компонентов каскада комплемента (например, CR3), различные коллектины (белки сульфактанта А и D, манноза-связывающий лектин), рецепторы-мусорщики или скевенджер рецепторы (в том числе MARCO, SR-A1, CD36, SR-B1), а также различные типы рецепторов для иммуноглобулина класса D (Fcγ рецепторы) и Toll-подобные рецепторы (включая TLR-2, TLR-4, TLR-9). К числу распознаваемых этими рецепторами, которые могут находиться как на поверхности клеточной мембраны, так и в составе эндосом и цитозоля клеток, PAMPs из состава

клеточной стенки и цитоплазмы *M.tuberculosis* относятся маннозиллированный липоарабиноманнан (ManLAM), фосфатидилинозитолманнозиды (PIM), фтиоцеролдимикоцеросаты (PDIM), фенольные гликолипиды (PGL), трегалозодимиколат (TDM), пептидогликан и некоторые другие [4].

При инфицировании Mtb захватывается фагоцитирующими клетками хозяина. При этом вызванное Mtb повреждение фагосом высвобождает бактериальную ДНК и РНК в цитозоль хозяина. Цитозольные сенсоры cGAS, IFI204 и AIM2 распознают ДНК Mtb, тогда как RIG-I, MDA5 и PKR обнаруживают РНК. Хотя NLRP3 и NOD2 также реагируют на инфекцию Mtb, остается неясным, активируются ли они напрямую с помощью MtbRNA (рисунок 20).

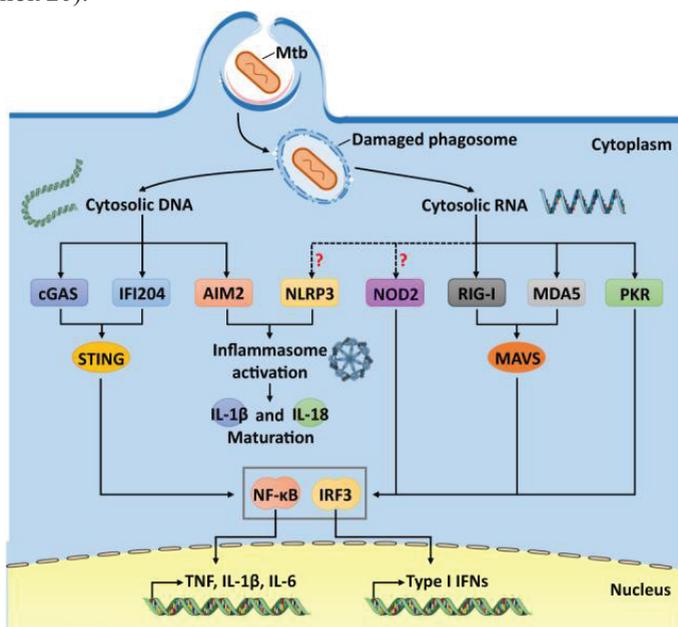


Рисунок 20 - Цитозольные ДНК-и РНК-чувствительные пути для иммунного распознавания Mtb [4]

TLR2 образует гетеродимеры либо с TLR1, либо с TLR6. Эти гетеродимеры участвуют в распознавании гликолипидов клеточной стенки микобактерий, таких как LAM, микобактериальный гликопротеин, а также PIM, триацилированные (TLR2/TLR1) или диацилированные (TLR2/TLR6) липопротеины. Считается, что TLR2 играет важную роль в индукции

реакций врожденного иммунитета хозяина за счет активации экспрессии и секреции TNF α в макрофагах. В свою очередь, TLR2 и TLR6, но не TLR4 или TLR9, играют важную роль в стимуляции продукции IL-1 β . TLR4 активируется белками теплового шока 60/65, которые секретируются различными штаммами *M.tuberculosis*. В свою очередь, TLR9 распознает неметилированные повторы CpG в бактериальной ДНК [5].

ДНК *M.tuberculosis* и некоторые вторичные мессенджеры (например, цикло-диаденозинмонофосфат) могут распознаваться цитозольными PRRs, такими как cGAS и STING, что приводит к запуску продукции цитокинов и индукции аутофагии в инфицированной клетке. Кроме того, NOD-подобные рецепторы (от англ. «nucleotide oligomerization domain-like receptors» или NLRs), локализованные в цитозоле большинства клеток организма, распознают такие PAMP *M.tuberculosis* как мурамилдипептид и вызывают активацию мультибелкового комплекса, называемого «инфламмосома». Инфламмосома иногда рассматривается в качестве основного сигнального пути активации антимикобактериальной защиты хозяина, так как именно этот комплект посредством активации каспазы-1 приводит к процессингу (или ограниченному протеолизу) проформ цитокинов семейства IL-1 – IL-1 β и IL-18, обладающих выраженной провоспалительной активностью.

Кроме того, микобактерии *M.tuberculosis* активно секретируют несколько соединений, индуцирующих экспрессию генов, кодирующих интерфероны I типа (IFN-I), к числу которых относятся двухцепочечная ДНК и бактериальный вторичный мессенджер циклический ди-АМФ [6]. Эти соединения распознаются различными цитозольными PRRs, включая cGAS, IFI-204, AIM2 и, возможно, NOD2. Активация этих цитозольных PRRs приводит к активации STING (от англ. «Stimulator of Interferon Genes»), который впоследствии образует комплекс с TANK-связывающей киназой-1. Этот комплекс STING-TBK1 активирует транскрипционный фактор IRF3, что приводит к продукции IFN- β у мышей, а также активации дендритных клеток человека с последующей продукцией IFN I типа. Мыши, дефектные по IRF3, плохо продуцируют IFN- β , но при этом являются более устойчивыми к инфицированию *M.tuberculosis*, что указывает на негативную роль IFN-I в патогенезе туберкулеза. К основным эффектам IFN-I при инфекционном процессе, вызванном *M.tuberculosis*, можно отнести следующие: IFN-I опосредуют привлечение миелоидных клеток в очаг проникновения патогена (в первую очередь, популяций моноцитов/макрофагов, обладающих провоспалительной активностью, а также DCs); IFN-I подавляют продукцию и эффекты IL-1 β этими клетками, что крайне необходимо для начальных этапов иммунного ответа хозяина на микробактерию; длительная продукция

IL-1 β в очаге воспаления сопровождается разрушением окружающих тканей активированными клетками, тогда как IFN I типа и IFN γ могут рассматриваться в качестве факторов, блокирующих неконтролируемое развитие воспалительного ответа. Кроме того, IFN I типа способны оказывать влияние на продукцию IL-12 активированными DCs. Так, избыток этих цитокинов в окружающей среде может подавлять продукцию IL-12, что снижает эффективность развития ответа по I типу и «поляризацию» Th0 в сторону Th1. Более того, на фоне высоких концентраций IFN I типа активированные DCs не способны отвечать на IFN γ , но усиливают продукцию противовоспалительного IL-10. Таким образом, это предотвращает дальнейшую продукцию IL-12 дендритными клетками, ингибирует их активацию IFN γ и приводит к «*M.tuberculosis*-пермиссивному» фенотипу [6, 7].

Таким образом, «функциональная избыточность» этих многочисленных рецепторов, вероятно, позволяет широкому спектру данных PRRs эффективно распознавать широкий спектр лигандов в составе *M.tuberculosis*, что сопровождается активацией различных клеток в очаге проникновения патогена. Активация сразу нескольких путей проведения сигнала от рецепторов врожденного иммунитета приводит к ряду последующих клеточных антимикробных реакций, включающих усиление фагоцитоза и апоптоза. Однако эти защитные реакции могут модулироваться *M.tuberculosis*, что может обеспечивать части клеток патогена долгосрочное внутриклеточное выживание [5, 8].

Следует напомнить, что циркулирующие в периферической крови дендритные клетки являются весьма гетерогенной популяцией лейкоцитов, которые традиционно подразделяют на миелоидные или «классические» CD123–CD11c+ (cDC, от англ. «conventional dendritic cell») и CD123+CD11c– плазмацитоидные (pDC, от англ. «plasmacytoid dendritic cell») дендритные клетки. cDC, в свою очередь, принято разделять на две основные субпопуляции - cDC1 и cDC2, которые различаются как по своему фенотипу, так и по выполняемым функциям. Так, cDC1 несут на своей мембране BDCA-3 (CD141), Clec9A, CADM1, BTLA и CD26, а также способны к кросс-презентации антигенов цитотоксическими T-лимфоцитами и «поляризации» «наивных» T-хелперов в сторону Th1 (рисунок 21) [3].

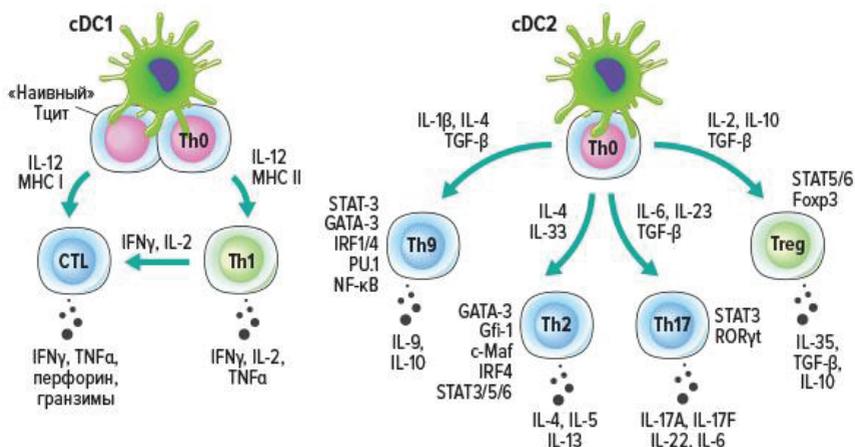


Рисунок 21- Дендритные клетки и «поляризация» Т-хелперов [3].

Тогда как cDC2 обладают фенотипом CD1c+ (а также Fc ϵ R1+SIRPA+) и играют ведущую роль в инициации ответа, опосредованного Т-хелперами различных типов. В последние годы в рамках cDC2 выделяют два типа клеток – CD5+ DC2 и CD5– DC3, причем на поверхности DC3 обнаруживается еще и маркер CD14.

В рамках воспаления по 1 типу pDC, с фенотипом CD123+CD11c–, играют ведущую роль за счет продукции IFN I и III типов, а также IL-12, необходимого для «поляризации» Th1 и активации ILC1. Важно отметить, что pDCs несут на своей поверхности молекулы II класса гистосовместимости (MHC-II) и ко-стимулирующие молекулы CD40, CD80 и CD86, необходимые для представления антигена CD4+ Т-лимфоцитам [8]. Однако антиген-презентирующая функция pDCs не так эффективна, как у классических ДК (cDCs). Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса (MHC I и MHC II) вместе с ко-стимулирующими молекулами (CD80, CD86 и CD40) позволяет pDCs осуществлять презентацию антигенов как CD8+ Т-лимфоцитам, так и CD4+ Т-хелперам. Тогда как секреция IFN I типа и IL-12 pDCs способна стимулировать пролиферацию, дифференцировку и созревание эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов, а также дифференцировку и «поляризацию» «наивных» CD4+ Т клеток в сторону Th1. Более того, популяция pDCs – это один из основных источников интерферонов I типа (α , β) на ранних этапах развития иммунного ответа [9]. Эти клетки за счет экспрессии TLR-7 и TLR-9 в эндосомах способны распознавать вирусные нуклеиновые кислоты –

одноцепочечную РНК (ssRNA) и CpG последовательности в составе ДНК. Особого внимания заслуживает тот факт, что активированные через TLRs pDCs вырабатывают в 100–1000 раз больше IFN I типа, чем обычные соматические клетки организма, что и определяет важнейшую роль этих клеток в формировании сигналов, необходимых для инициации противовирусного ответа.

При анализе периферической крови пациентов, инфицированных *M.tuberculosis*, было показано снижение уровня как cDC, так и pDC по сравнению со здоровыми донорами. В рамках другого исследования было показано, что количество cDC (HLA-DR+CD11c+CD123-) было снижено в крови больных туберкулезом легких по сравнению с больными туберкулезом плевры, у которых прогноз лучше. У пациентов с легочным туберкулезом наблюдалось значительное снижение mDC, продуцировавших IL-12, по сравнению с mDCs у пациентов с плевральным туберкулезом и у здоровых людей. Инфицирование в условиях *in vitro* DCs человека *M.tuberculosis* или БЦЖ также индуцировало продукцию противовоспалительного цитокина IL-10 и нарушало секрецию IL-12 и продукцию IFN I типа. Кроме того, было показано, что некоторые белки, секретируемые *M.tuberculosis* или входящие в состав покровов микобактерий, были способны модулировать активность дендритных клеток, что позволяет рассматривать их в качестве одного из механизмов избегания иммунного ответа. Например, в условиях *in vitro* Man-LAM существенно подавлял секрецию IL-12 в DCs человека, предварительно активированных ЛПС. Man-LAM также индуцирует частичное созревание DCs по сравнению с созреванием, индуцированным ЛПС. Man-LAM также индуцирует частичное созревание DCs по сравнению с созреванием, индуцированным ЛПС. Как уже отмечалось выше, Man-LAM является лигандом для маннозного рецептора и DC-SIGN, которые представлены на поверхности DCs. Взаимодействие между Man-LAM и DC-SIGN способствовало поглощению живых бактерий *M.tuberculosis* и предотвращало индуцированное LPS созревание DC. Примечательно, что ингибирование этого взаимодействия с помощью блокирующих DC-SIGN моноклональных антител снижало поглощение *M.tuberculosis* на 90%. Кроме того, взаимодействие между БЦЖ и DC-SIGN вызывало поглощение живых бактерий *M.tuberculosis*, частичное созревание DC и продукцию IL-1. Следует отметить, что компоненты клеточной стенки БЦЖ индуцировали созревание DCs человека посредством секреции TNF α и IL-12, что зависело от активации TLR2 и TLR4. Более того, распознавание *M.tuberculosis* посредством передачи сигналов от TLRs приводило к эффективному развитию провоспалительного ответа, в то время как связывание бактерий с

DC-SIGN или маннозным рецептором на поверхности дендритных клеток человека сопровождалось запуском продукции IL-10 и развитием противовоспалительного ответа DCs.

Таким образом, еще одним из способов избегания иммунного ответа, который применяют *M.tuberculosis*, является переключение синтезируемых цитокинов дендритными клетками с IL-12, способствующего развитию воспаления по 1 типу, на IL-10, обладающий выраженными иммуносупрессорными свойствами. Все это сопровождается снижением эффективности развития специфического иммунного ответа, опосредованного *M.tuberculosis*-специфичными Th1 клетками. Более того, помимо блокады продукции IL-12, была отмечена способность *M.tuberculosis* подавлять экспрессию, формирование активных форм и секрецию IL-18 – второго важнейшего цитокина, обеспечивающего формирование Th1 клеток. Следовательно, необходимо остановиться на биологических свойствах этих двух цитокинов более подробно.

Фагоцитоз как основной способ элиминации *M.tuberculosis*

Ключевую роль в успешном уничтожении *Mycobacterium tuberculosis* играет фагоцитоз. Процесс фагоцитоза можно кратко описать следующим образом: после первичного взаимодействия внеклеточных рецепторов с патогеном сигнальные пути индуцируют полимеризацию актиновых филаментов, что позволяет клеточной мембране удлиниться, формировать псевдоподии и окружать патоген. После поглощения мембраны «запечатываются», изолируя содержимое от внешней среды и образуя структуру, известную как ранняя фагосома. Эта структура подвергается процессу «созревания», в ходе которого она сливается с лизосомами, превращаясь в позднюю эндосому или фаголизосому [9]. Кислая среда внутри фаголизосомы оптимальна для деградации патогенов за счет лизосомальных литических ферментов, которые должным образом действуют при pH от 4,5 до 5,0.

Одним из важнейших способов избегания иммунного ответа *M.tuberculosis* является способность к «переносу мембраны» клеток хозяина, что позволяет патогену перемещаться из фагосомы в цитоплазму клеток и избегать действия лизосомальных ферментов клеток хозяина. Так, после распознавания PRRs, отвечающими за эндоцитоз, *M.tuberculosis* поглощается фагоцитирующими клетками хозяина (макрофагами, нейтрофилами и DCs), и интернализуется в фагосому – специализированную органеллу клетки, отвечающую за элиминацию патогена. Следует отметить, что фагосомы в

макрофагах и нейтрофилах предназначены для быстрой элиминации патогена за счет активации широчайшего спектра кислород-зависимых и кислород-независимых способов уничтожения патогена, тогда как фагосомы DCs стараются осуществить «ограниченный» протеолиз поглощенных субстанций с целью сохранения пептидов белковых антигенов для последующей их презентации Т-клеткам системы приобретенного иммунитета [12]. На этом этапе *M.tuberculosis* способны удалять ГТФаза Rab5 из фагосомы, что позволяет патогену ингибировать процессы «созревания» фаголизосом за счет блокировки их слияния с лизосомой. Кроме того, считается, что *M.tuberculosis* может нарушать механизмы полимеризации актина при формировании фагосом, а также мешать их передвижению внутри клетки. Столь же важную роль в блокаде созревания фагосом играет фосфотирозинный белок А (PtpA) *M.tuberculosis*, который может блокировать вакуолярные H⁺-АТФазы клеток носителя и дефосфорилировать вакуолярный белок, предотвращая снижение рН в фагосоме.

Таким образом, *M.tuberculosis* использует эти два механизма – нарушение процессов слияния фагосомы с лизосомой и блокаду закисления среды в фагосоме – для избегания разрушения клеток и презентации собственных антигенов клеткам приобретенного иммунитета с целью запуска специфического иммунного ответа. Об эффективности описанных выше подходов свидетельствует тот факт, что до 70% фагосом, содержащих *M.tuberculosis*, не сливаются с лизосомами.

Вместе с тем для повышения эффективности выживания в фагосоме микобактерии *M.tuberculosis* способны активировать несколько антиоксидантных ферментов, к числу которых относятся супероксиддисмутаза С (SOD С), каталаза-пероксидаза-пероксинитридаза Т (KatG) и тиолпероксидаза (TrX). Все эти ферменты направлены на снижение эффективности продукции активных форм кислорода и азота, которые способны разрушать структуру липидов, белков и нуклеиновых кислот, что приводит к гибели бактерий. Так, SOD С разрушает супероксиданион O₂⁻, тогда как KatG нейтрализует пероксиды, полученные из NADPH и закачиваемые направленно в фагосомы, а TrX, в свою очередь, создает устойчивость к генерируемым макрофагами активным формам азота [9].

Внутриклеточные патогены, такие как *M.tuberculosis*, смогли выработать механизмы уклонения от аутофагии, либо избегая деградации внутри аутофагосомы, либо предотвращая созревание аутофагосомы до аутофаголизосомы. Аутофагия – это процесс, при котором цитоплазматические компоненты утилизируются или перерабатываются. При

этом поврежденные органеллы, нежелательные белки или чужеродные патогены элиминируются путем их захвата двойной мембранной структурой, называемой «фагофор», которая впоследствии может развиваться в «зрелую» аутофагосому и сливаться с лизосомами.

Таким образом, аутофагия играет важную роль в созревании фагосом, что способствует усилению эффективности уничтожения внутриклеточных бактерий. Для избегания аутофагии *M.tuberculosis* повышает экспрессию микроРНК-33, которая подавляет этот процесс и нарушает внутриклеточный метаболизм липидов, что также способствует выживанию патогена внутри инфицированной клетки.

Как уже было отмечено выше, *M.tuberculosis* ингибирует слияние фагосомы и лизосомы, чтобы избежать воздействия антимикробного содержимого лизосом. Однако антитело-опосредованный фагоцитоз опсонизированных микобактерий может повышать эффективность слияния фагосом и лизосом. Более того, экспериментально было подтверждено ускоренное созревание фагосом в присутствии опсонизирующих антител, которое также сопровождалось снижением жизнеспособности поглощенных микобактерий. Опсонизирующие антитела ограничивали рост *M.tuberculosis* в макрофагах за счет значительного усиления микробицидной активности клеток, что выражалось в увеличении уровня белка LAMP-1 (маркер созревания фагосомы), повышении концентрации индуцируемой NO-синтазы (iNOS), усиленном закислении среды в фагосомах, а также за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов IFN γ и IL-6 [22].

Было также доказано, что БЦЖ, опсонизированная специфическими IgG, стимулирует повышение микробицидной активности альвеолярных макрофагов за счет повышения продукции активных форм кислорода в фагосомах. И, наконец, микобактерии *M.tuberculosis*, опсонизированные ЛАМ-специфическими антителами, связывали Fc γ R на макрофагах, что сопровождалось повышением концентрации ионов кальция Ca $^{2+}$ в цитоплазме клеток и способствовало более эффективному созреванию фагосом. Кроме того, *M.tuberculosis*-специфические антитела вызывали активацию каскада комплемента по классическому пути, что способствовало дополнительной опсонизации микобактерий, формированию анафилатоксинов C3a и C5a (привлечению и активации различных иммунокомпетентных клеток, стимуляции воспалительного ответа), а также формированию неуправляемых ионных каналов в покровах патогена за счет сборки мембран атакующего комплекса. Наличие антител также способствовало усилению функциональной активности цитотоксических

клеток за счет механизмов «антитело-зависимой клеточной цитотоксичности» [23].

Как уже было отмечено выше, в норме бактериальные патогены индуцируют провоспалительное микроокружение за счет продукции широчайшего спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов. Наличие в микроокружении лигандов для TLR и IFN γ способствует поляризации макрофагов в сторону состояния M1, которые способны эффективно проявлять бактерицидные свойства и устранять инфекционные агенты. Внутриклеточные бактериальные патогены, включая *M.tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* или *Brucella abortus*, способны нарушать поляризацию тканевых макрофагов и смещать ее в сторону противовоспалительного M2 фенотипа. Более того, это смещение M1/M2 способствует выживанию бактерий, и в подобном случае макрофаги служат в качестве резервуаров для внутриклеточной персистенции и пролиферации *M.tuberculosis*, что способствует переходу от острой инфекции к хронической. Следует отметить и тот факт, что M1 макрофаги инициируют образование гранулемы как средства сдерживания инфекции [9, 11].

Гиперактивация M1 макрофагов за счет цитокинов, синтезируемых Th1 клетками, вызывает усиление их бактерицидных свойств, связанных с усилением продукции активных форм кислорода и азота, синтеза и секреции протеолитических ферментов, а также гиперпродукции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Все это в случае инфицирования *M.tuberculosis* формирует провоспалительный ответ, который препятствует запуску регенерации тканей и инициации процессов образования гранулем.

Однако в макрофаге M1 смещаются в сторону M2 поляризации, чтобы подавлять воспалительный процесс и способствовать восстановлению тканей во время прогрессирования инфекции *M.tuberculosis*, что приводит к хронической фазе воспаления. Это пластичное поведение во время поляризации макрофагов зависит от особого иммунного микроокружения, которое формируется в том числе и микобактериями *M.tuberculosis*. Так, макрофаги претерпевают «метаболический сдвиг» от аэробного гликолиза к митохондриальному OXPHOS, тогда как метаболизм глутамин удовлетворяет потребности макрофагов в энергии во время инфекции *M.tuberculosis*. Кроме того, в пораженных тканях легких больных туберкулезом M1 макрофаги в основном присутствуют в негранулематозных участках, тогда как M2 макрофаги преобладают в некротических, а также не некротических гранулематозных зонах, что указывает на основную роль M2 макрофагов в гранулематозных реакциях.

В настоящее время известно, что белок ESAT-6 *M.tuberculosis* играет важную роль в нарушении поляризации макрофагов и сдвиге дифференцировочной программы клеток с M1 в сторону M2, что способствует выживанию бактерий, а также может являться одним из способов избегания иммунного ответа. Более того, сериновые протеазы (тромбин и трипсин), а также белки теплового шока Hsp70 (DnaK), Hsp60 и Hsp16.3 *M.tuberculosis* также стимулируют поляризацию макрофагов в M2.

Помимо нарушения поляризации макрофагов, у пациентов, больных туберкулезом, отмечается нарушение функциональной активности. Так, некоторые исследования предполагают, что микобактерия *M.tuberculosis* за счет липопротеинов LpqH, LprG и LprA способна подавлять экспрессию молекул МНС II, что может являться основной стратегией, используемой *M.tuberculosis* для снижения эффективности презентации собственных антигенов клеткам специфического иммунитета непосредственно в очаге проникновения патогена. Более того, сериновая гидролаза Hip1 из *M.tuberculosis* подавляла экспрессию МНС II еще и на дендритных клетках, что также способствовало снижению развития специфического иммунного ответа.

Список литературы

1. Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 135, 626–635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
2. Zhu X., Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 8011. doi: 10.3390/ijms21218011.
3. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андропова Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демина Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесноков А.Б., Шестерня П.А., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов, Красноярск: Поликор, 2021. – 550 с.
4. Chai Q, Wang L, Liu CH, Ge B. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(9):901-913. doi:10.1038/s41423-020-0502-z

5. Chai Q, Lu Z, Liu CH. Host defense mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Life Sci*. 2020 May;77(10):1859-1878. doi: 10.1007/s00018-019-03353-5. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31720742.
6. Mourik BC, Lubberts E, de Steenwinkel JEM, Ottenhoff THM, Leenen PJM. Interactions between Type 1 Interferons and the Th17 Response in Tuberculosis: Lessons Learned from Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017 Apr 5;8:294. doi: 10.3389/fimmu.2017.00294.
7. Wang X, Zhang J, Liang J, Zhang Y, Teng X, Yuan X, Fan X. Protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection offered by a new multistage subunit vaccine correlates with increased number of IFN- γ + IL-2+ CD4+ and IFN- γ + CD8+ T cells. *PLoS One*. 2015 Mar 30;10(3):e0122560. doi: 10.1371/journal.pone.0122560.
8. Travar M, Petkovic M, Verhaz A. Type I, II, and III Interferons: Regulating Immunity to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Feb;64(1):19-31. doi: 10.1007/s00005-015-0365-7. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26362801.
9. Hmama Z, Peña-Díaz S, Joseph S, Av-Gay Y. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunol Rev*. 2015 Mar;264(1):220-32. doi: 10.1111/imr.12268.
10. Lyadova I, Nikitina I. Cell Differentiation Degree as a Factor Determining the Role for Different T-Helper Populations in Tuberculosis Protection. *Frontiers in Immunology*. 2019 ;10:972. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00972. PMID: 31134070; PMCID: PMC6517507.
11. Plowes-Hernández O, Prado-Calleros H, Arroyo-Escalante S, Zavaleta-Villa B, Flores-Osorio J, Ibarra Arce A, Romero-Valdovinos M, Olivo-Díaz A. Cervical lymph node tuberculosis and TNF, IL8, IL10, IL12B and IFN γ polymorphisms. *New Microbiol*. 2021 Jan;44(1):24-32
12. Corleis B, Dorhoi A. Early dynamics of innate immunity during pulmonary tuberculosis. *Immunol Lett*. 2020 May;221:56-60. doi: 10.1016/j.imlet.2020.02.010.
13. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:854507. doi: 10.1155/2015/854507. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26640327; PMCID: PMC4657112.
14. Jurado JO, Pasquinelli V, Alvarez IB, Peña D, Rovetta AI, Tateosian NL, Romeo HE, Musella RM, Palmero D, Chuluyán HE, García VE. IL-17 and IFN- γ expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease. *J Leukoc Biol*. 2012 Jun;91(6):991-1002. doi: 10.1189/jlb.1211619.

15. Kudryavtsev I.V., Serebriakova M.K., Starshinova A.A., Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Belyaeva E.N., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. Altered peripheral blood Th17 and follicular T-helper subsets in patients with pulmonary tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):304-314. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-304-314>
16. Abebe F. Immunological basis of early clearance of Mycobacterium tuberculosis infection: the role of natural killer cells. *Clin Exp Immunol*. 2021 Apr;204(1):32-40. doi: 10.1111/cei.13565.
17. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018
18. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Microbiol Spectr*. 2019 Jul;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
19. Freches D, Korf H, Denis O, Havaux X, Huygen K, Romano M. Mice genetically inactivated in interleukin-17A receptor are defective in long-term control of Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*. 2013 Oct;140(2):220-31. doi: 10.1111/imm.12130.
20. Slight SR, Rangel-Moreno J, Gopal R, Lin Y, Fallert Junecko BA, Mehra S, Selman M, Becerril-Villanueva E, Baquera-Heredia J, Pavon L, Kaushal D, Reinhart TA, Randall TD, Khader SA. CXCR5⁺ T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis. *J Clin Invest*. 2013 Feb;123(2):712-26. doi: 10.1172/JCI65728.
21. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020 May;26(4):240-247. doi: 10.1177/1753425919881176.
22. Kumar SK, Singh P, Sinha S. Naturally produced opsonizing antibodies restrict the survival of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages by augmenting phagosome maturation. *Open Biol*. 2015 Dec;5(12):150171. doi: 10.1098/rsob.150171.
23. Rijnink WF, Ottenhoff THM, Joosten SA. B-Cells and Antibodies as Contributors to Effector Immune Responses in Tuberculosis. *Front Immunol*. 2021 Feb 18;12:640168. doi: 10.3389/fimmu.2021.640168.
24. Abreu R, Giri P, Quinn F. Host-Pathogen Interaction as a Novel Target for Host-Directed Therapies in Tuberculosis. *Front Immunol*. 2020;11:1553. Published 2020 Jul 21. doi:10.3389/fimmu.2020.01553

2.3. Туберкулез и аутоиммунное воспаление

Несмотря на доказанную инфекционную природу туберкулеза (ТБ), недавно появились новые данные об аутоиммунном компоненте в течении данного заболевания.

В этой главе представлены известные в настоящее время признаки аутоиммунных процессов при туберкулезе, включая как клинические, так и патофизиологические аспекты. Общепризнано, что патогенезу многих аутоиммунных заболеваний в основном способствуют плохо регулируемые и/или неправильно направленные иммунные реакции на патогены, в том числе микобактерии туберкулеза (*Mtb*).

Туберкулез - это многогранный процесс, имеющий большое количество различных вариантов исходов и осложнений. Аутоиммунный ответ (АИ) является одним из процессов, характерных для туберкулеза, наличие аутоантител (АА) при этом заболевании было подтверждено большим количеством доказательств. Реальное значение АА в патогенезе туберкулеза не совсем ясно и широко оспаривается. Они рассматриваются как результат несбалансированного иммунного ответа, являющегося реактивным по своей природе, или как критическая механистическая часть патогенности заболевания. АА при туберкулезе может указывать на начало сопутствующего или спровоцированного аутоиммунного заболевания, но существует альтернативная точка зрения, рассматривающая их как защитный механизм, помогающий очистить поврежденные ткани от возбудителя [1]. Единого механизма развития АИ при туберкулезе не существует. Можно предположить несколько возможных механизмов. Это может быть чрезмерная гибель клеток с нарушением выведения мертвых клеток, нарушением аутофагии, с усиленной активацией макрофагов и дендритных клеток (DCs) [2].

Mtb в качестве адьюванта не только вызывает туберкулез, но и активирует аутоиммунное воспаление у инфицированных лиц [3, 4, 5]. Генетический полиморфизм как *Mtb*, так и хозяина, несомненно, играет определенную роль [3]. Известно, что немногие противотуберкулезные препараты повышают риск АИ, и, наоборот, иммуносупрессивные препараты при аутоиммунных заболеваниях значительно повышают риск активации туберкулеза [6]. Принимая во внимание имеющиеся данные о возможном пусковом эффекте *Mtb* на развитие аутоиммунного процесса, коррекция этих аутоиммунных осложнений может быть ключевым моментом в выборе

терапии туберкулеза и в прогнозировании низкой эффективности лечения данной инфекции.

Несмотря на доказанную инфекционную природу туберкулеза и ключевую роль иммунной системы в устойчивости к противотуберкулезным препаратам, многие исследователи считают, что аутоиммунные процессы, инициируемые воздействием инфекционного агента, распространены при туберкулезе и могут нанести вред [2]. Было опубликовано несколько сообщений о различных клинических симптомах, характерных для системных иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с туберкулезом [7]. Наиболее ярким примером является ревматоидный артрит Понсе, реактивный неспецифический артрит, часто сопровождающий туберкулез, при котором *Mtb* не обнаруживается непосредственно в пораженном суставе [6, 7]. Чаще всего у больных туберкулезом развивается моноартрит, но в редких случаях регистрируются и формы полиартрита [8]. Предположительно, болезнь Понсе является аутоиммунным заболеванием и даже предшественником ревматоидного артрита (РА) [9]. Кроме того, у пациентов с активным туберкулезом могут наблюдаться увеит и узловатая эритема, распространенные при системных иммунопатологических заболеваниях [10]. Сыворотки крови пациентов с активным туберкулезом содержат различные АА. Роль АА в патогенезе туберкулеза широко оспаривается. Некоторые авторы интерпретируют их как результат несбалансированного иммунного ответа, имеющего реактивный характер [9, 11]. Но другие настаивают на их патогенности [12] и считают их ключевым инструментом распространения туберкулеза [7]. Аналогична интерпретация появления ААВ как маркера коморбидного аутоиммунного заболевания, спровоцированного туберкулезом [7, 10]. Альтернативная точка зрения подчеркивает защитную роль АА, способствующую удалению остатков поврежденной ткани [13], что является довольно старой идеей, выдвинутой 75 лет назад во время экспериментальной терапии туберкулеза так называемыми “пневмолизинами” [14]. Скорее всего, АА при туберкулезе играют двойную роль, как патогенную, так и защитную [13].

Такие различные мнения приводят к предположению, что патогенез ИИ может отличаться в разных случаях туберкулеза, поскольку *Mtb* может запускать различные пути иммунного ответа в генетически и эпигенетически изменяющихся условиях. Можно предположить несколько возможных механизмов патологического АИ при туберкулезе. Это может быть результатом чрезмерной гибели клеток и неправильного удаления мертвых клеток с нарушением аутофагии, усиленной активации макрофагов (MΦS) и дендритных клеток (DCs), а также влияния окружающей среды, а именно таких факторов, как недостаточность витамина D на фоне генетических

полиморфизмов как Mtb, так и хозяина. Хроническое наличие туберкулезной инфекции можно рассматривать как эндогенный адьювант [15]. Однако до сих пор мало известно о механизмах развития АИ при туберкулезе [16].

Спектр аутоантител при туберкулезе

Хронические инфекции, включая туберкулез, связаны с возникновением многих АА, а также с клонами аутоспецифичных В-клеток и фолликулярных CD4⁺ Th-клеток, хотя во фтизиопульмонологической практике больных туберкулезом редко проверяют на их наличие [6, 17]. В последней трети 20-го века несколько ранних сообщений выявили гораздо большую частоту встречаемости органонеспецифических аутореактивных антител при туберкулезе по сравнению со здоровыми жителями тех же районов. В некоторых исследованиях распространенность АА была близка к таковой у ревматологических пациентов, но их спектр при туберкулезе не сильно отличался от других хронических бактериальных инфекций [18-21]. Список АА, зарегистрированных при туберкулезе на сегодняшний день, включает ревматоидный фактор (RF), антинуклеарные антитела (ANA) и антитела к двухцепочечной ДНК (dsDNA), ААВ к поли-АДФ-рибозе, антифосфолипидные антитела (APL), особенно антитела к кардиолипину (анти-CL) [12, 18-28]. Сыворотки больных туберкулезом были исследованы на АА к Ro- и La-антигенам, центромеру, топоизомеразу I (Scl-70), белку Смита, рибонуклеопротеину (RNP), гистонам и гистидил-т-РНК-синтазу (Jo-1). Наиболее распространенными среди всех АА при туберкулезе были анти-Scl-70, антигистоновый и ACL [11]. ANCA, выявленные у больных туберкулезом, были направлены не только против протеиназы 3 (PR3), но и против бактерицидного эффекта, повышающего проницаемость белка и лактоферрина [29].

Также был выявлен у больных туберкулезом не только повышенный уровень АА против dsDNA, но и повышенные уровни АА к различным органоспецифическим антигенам: ТТГ-рецептору, почечным антигенам и инсулину [30]. Концентрация АА к модифицированному цитруллинированному виментину (MCV) была значительно выше у пациентов с туберкулезом российской когорты по сравнению с пациентами с неспецифическими заболеваниями легких, гранулематозным полиангиитом или различными альвеолитами и здоровыми донорами. Но уровень анти-КПК не отличался от такового в здоровой группе [31]. Интересно, что другой специфический гранулематоз легких, саркоидоз, также демонстрировал более высокие уровни анти-MCV АА. Виментин является одним из белков

цитоскелета, участвующих в образовании гранул, и его структура изменяется при гранулематозах [32], что может объяснить эти результаты. В другом исследовании, напротив, анти-ССР АА были обнаружены в 40% случаев у обследованных больных туберкулезом [33]. Существовала корреляция, хотя и отмеченная только в нескольких исследованиях, между некоторыми АА и диагнозом, клиническим течением или результатами лечения туберкулеза.

Таким образом, ACL, анти-b2GPI, анти-протромбин, анти-PR3 и ANCA были обнаружены у пациентов с активным туберкулезом и снизились после противотуберкулезного лечения [12]. Наличие анти-ССР и RF значительно коррелировало при туберкулезе с длительной лихорадкой в анамнезе [26]. Несмотря на высокую распространенность антитиреоидного ААБ у больных туберкулезом, изменений функции щитовидной железы обнаружено не было, но более широкий спектр ААБ был обнаружен при более тяжелом фиброзно-кавернозном туберкулезе [30]. Напротив, другие исследования либо не выявили в активном туберкулезе АА [например, анти-PR3 или анти-миелопероксидазу (МПО)] [34], либо не обнаружили никакой разницы между спектрами АА при туберкулезе и других лихорадочных респираторных инфекциях.

Таким образом, в четырех районах с высокой заболеваемостью туберкулезом наличие туберкулеза легких не коррелировало с распространенностью многих проверенных АА [RF, ANA, анти-dsDNA, ACLA, ANCA (ни анти-МПО, ни анти-PR3), анти-B2GPI и антимитохондриальный ААБ] [35]. При таком разнообразии “ревматических” АА, присутствующих при туберкулезе, понятно, что многие авторы искали эпидемиологические особенности ревматических заболеваний при туберкулезе. Системные аутоиммунные заболевания определенно повышают риск развития заболевания. Туберкулез был связан с узловым васкулитом [10], синдромом Шегрена, СКВ, РА [9], дерматомиозитом и полимиозитом [36]. Риск развития туберкулеза у пациентов с РА, получавших лечение, был примерно в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией [37]. Конечно, основная гипотеза, объясняющая этот феномен, связывает его со снижением противотуберкулезного иммунитета под влиянием иммуносупрессивной терапии, назначаемой больным ревматизмом. Но пример артрита Понсе [8, 9] доказывает, что ИИ, спровоцированный туберкулезом, иногда может оказывать эффект.

Патогенез аутоиммунного воспаления при туберкулезе

Существует несколько ключевых звеньев, составляющих патогенез преувеличенного АИ при туберкулезе. Среди них:

- 1) чрезмерная гибель клеток собственного организма в очаге хронического воспаления с нарушением очистки от клеточного дебриса;
- 2) адьювантные и другие эффекты *Mtb*, регулирующие иммунный ответ хозяина, чтобы избежать противоифекционного действия и переключить иммунный ответ на собственные клетки организма хозяина как часть стратегии избегания иммунного ответа патогена;
- 3) молекулярная мимикрия патогена;
- 4) нарушения взаимодействия между лимфоцитами и дендритными клетками (DCs) при реализации воспаления по конкретному типу;
- 4) смещенные влияния цитокинов при активации клеток, вовлеченных в различные типы воспалительных реакций;
- 5) отсутствие «надлежащей» иммунорегуляции, вызванное аномальным метаболизмом и личными иммуногенетическими особенностями.

Именно «мозаика» и совместное влияние всех этих факторов используются для анализа в конкретных случаях туберкулеза.

Гибель клеток является фундаментальным физиологическим процессом, участвующим в координации иммунного ответа и АИ [38]. В нормальных условиях клетки погибают, после чего быстро удаляются фагоцитами, не вызывая воспаления [39]. Несколько молекул-адаптеров фосфолипидов и белков и их рецепторов при решающей роли макрофагов лимфоидных зародышевых центров создают соответствующую логистику для апоптотического клеточного мусора с его эффероцитозом и перевариванием, но без презентации поглощенных антигенов, предотвращая таким образом аутосенсibilизацию к антигенам апоптотических телец. Сходную роль выполняют толерогенные DCs, блокирующие презентацию и распознавание апоптотических телец.

Однако этот механизм может быть нарушен при системной красной волчанке (СКВ) и других системных аутоиммунпатиях [40, 41]. Апоптотические тельца содержат измененные остатки клеточных ядер, митохондрий и компоненты мембран с тем особым набором липидных и нуклеопротеиновых аутоантигенов, которые рассматриваются в качестве мишеней для иммунных клеток при ревматических заболеваниях. Таким образом, последняя группа системных аутоиммунных заболеваний фактически может быть обозначена как «болезни избыточного антиапоптотического антигена» [42].

В то же время при хронической инфекции с некротическими гранулемами, такими как туберкулез, большое количество клеток погибает (посредством некроза, пироптоза и аутофагии), высвобождая огромное количество клеточного содержимого, известного как молекулярные паттерны, связанные с опасностью (DAMPs), которые привлекают дополнительные иммунные клетки для устранения угрозы и содействия восстановлению тканей [38, 43]. В отличие от саркоидоза, туберкулез характерен для M1, но не для M2 смещения дифференцировки тканевых макрофагов [44]. Предположительно неспособность очистить организм от «физиологического» мусора при туберкулезе может способствовать образованию «ревматологического» АА. Было показано, что апоптотические везикулы из Mtb-инфицированных макрофагов обладают мощным адьювантным эффектом, стимулируя CD8⁺ Т-клетки по крайней мере в условиях *in vivo* [45]. При туберкулезе хемокин CX3CL1 и его рецептор CX3CR1 играют дуэт «съешь меня», чтобы запустить эффероцитоз [46]. Апоптоз Mtb-инфицированных клеток приводит к присутствию микробных и собственных антигенов в одной и той же фагосоме, что также приводит к презентации собственных антигенов организма через молекулы МНС II класса. Это может быть связано с формированием аутореактивных Th17 клеток при многих инфекциях, включая гранулематозы [47]. Как уже отмечалось ранее, при туберкулезе Mtb модулирует механизмы клеточной гибели, поскольку нарушение апоптоза и аутофагии обеспечивает патогену нишу выживания [48]. Вирулентные Mtb (например, штаммы H37Rv и GC1237) ингибируют апоптоз, тогда как авирулентные его стимулируют. Однако гибель клеток при туберкулезе является результатом сложного взаимодействия про- и антицитотоксических механизмов, даже помимо факторов вирулентности [49], с участием RIPA, секреторной пептидогликановой гидролазы, повреждающей как аутофагию, так и апоптоз макрофагов [50]. Род микобактерий обладает уникальными наборами высокополиморфных генов (семейства PE / PPE / PGRS), которые составляют около 10% его генома и управляют взаимодействием патоген-хозяин, оказывая особое влияние на регуляцию гибели клеток. Их продукты способны индуцировать апоптоз [51] и/или некроз [52] или ингибировать его [43]. Белок повышенной внутриклеточной выживаемости (EIS) Mtb подавляет аутофагию и снижает выработку TNF α и IL-6, предотвращая гибель клеток посредством окислительно-восстановительного механизма [53]. Эти и другие взаимодействия хозяин-патоген при туберкулезе модулируют предпосылки для развития аутоиммунных процессов, связанных с распознаванием собственного клеточного дебриса.

Адьювантный эффект микобактерий

Пусковой эффект микобактериальных антигенов на развитие аутоиммунитета ярко отражен в действии полного адьюванта Фрейнда (CFA), который представляет собой суспензию инактивированного Mtb в фазе минерального масла водной эмульсии. CFA используется для моделирования некоторых аутоиммунных заболеваний, например, адьювантно-индуцированного артрита [7]. Mtb-антигены CFA, работающие на животных моделях ИИ, по-видимому, преодолевают толерантность к антигенам хозяина при совместном применении. Липидные компоненты Mtb необходимы для активности CFA [54], среди которых димиколат трегалозы (TDM, также известный как «фактор шнура»), гликолипиды, содержащие миколовые кислоты (МА) - все они обладают сильной адьювантной активностью [55, 56]. Так, в отличие от CFA, МА, будучи очень эффективными, не приводят к сильному воспалению, вызванному Th17. Вместо этого МА индуцируют Th1-опосредованное воспаление, активируя DCs, которые повышают экспрессию костимулирующих молекул CD80/86 и CD40, а также увеличивают экспрессию цитокинов [57].

Адьювантные свойства Mtb вновь привлекли внимание во время пандемии COVID-19, с учетом эпидемиологических данных о защитном действии вакцины БЦЖ, которая вызывает статус "тренированный иммунитет", тем самым повышая устойчивость не только к туберкулезу, но и к широкому спектру других инфекций, включая новый коронавирус SARS-CoV-2 [58], или по крайней мере ослабляя течение заболевания [59]. Но еще в 1988 году было продемонстрировано, что БЦЖ, как и другие адьюванты, способна усиливать некоторые проявления аутоиммунных реакций, увеличивая выработку АА на несколько органонеспецифических антигенов [60]. Были описаны случаи артрита, спровоцированного БЦЖ, и даже синдрома Рейтера в качестве побочных эффектов иммунотерапии БЦЖ при раке мочевого пузыря [61]. Однако с тех пор появились новые данные, позволяющие сделать вывод, что взаимосвязь между БЦЖ и развитием аутоиммунных патологий далеко не так однозначна, как с рядом других адьювантов, которые всегда провоцируют практически любой аутоиммунный процесс. Фактически, как это было предположено Шенфельд и соавт., БЦЖ в контексте влияния на аутоиммунные заболевания является настоящим "обоюдоострым мечом". БЦЖ оказывает (как и CFA) как провоцирующее, так и защитное и даже терапевтическое действие при различных аутоиммунных патологиях, что было продемонстрировано как

экспериментально, так и клинически. Это подробно рассмотрено в недавнем обзоре [62]. В частности, терапевтические и защитные эффекты БЦЖ изучаются при экспериментальном и клиническом сахарном диабете 1 типа и рассеянном склерозе. Более того, хотя результаты на людях были несколько противоречивыми, эксперименты на лабораторных животных доказали защитные и терапевтические эффекты БЦЖ при вышеупомянутых аутоиммунопатиях [63]. В связи с развитием инсулинозависимого сахарного диабета в эпидемиологическом исследовании когорт израильских женщин-призывниц был прослежен антирисковый эффект ревакцинации БЦЖ [64]. CFA предотвращает развитие у мышей NOD и крыс спонтанного аутоиммунного инсулита и сахарного диабета с участием ряда цитокинов и естественных киллеров, вероятно, разрушая аутореактивные клоны, а также способствует регенерации островков Лангерганса путем ингибирования апоптоза β -клеток [65-67]. Недавно было показано, что CFA может перенаправлять пути миграции аутореактивных Т-лимфоцитов из ЦНС в лимфатические узлы при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, предотвращая его развитие [68]. В то же время роль БЦЖ как провокатора некоторых других аутоиммунопатий не опровергнута: таким образом, возможность индуцирования БЦЖ-зависимого артрита и остеоита, а также симптомов аутоиммунной болезни Кавасаки несомненна [62]. А случай тяжелых мультисистемных аутоиммунных поражений был описан у человека, который случайно ввел себе CFA [69]. Большое число исследований доказывает, что гиперстимуляция иммунной системы при ряде хронических аутоиммунных заболеваний и адьювантных воздействий увеличивает риск опухолевой трансформации лимфоцитов, а следовательно, вероятность развития лимфом и лимфоцитарных лейкозов. Но здесь БЦЖ также стоит особняком. Ряд крупномасштабных исследований среди населения Европы, Америки и Северной Африки показал, что вакцинация новорожденных БЦЖ снижает риск развития детского лимфобластного лейкоза [71-74]. Наиболее показательным было сравнение этнически идентичных восточных и западных земель Германии, которые долгое время придерживались противоположной политики здравоохранения в отношении массовой вакцинации БЦЖ. В бывшей ГДР приверженной вакцинации распространенность лимфобластного лейкоза была значительно выше по сравнению с ФРГ, отказавшейся от БЦЖ, но после их присоединения и унификации стандартов здравоохранения с отказом от обязательной вакцинации БЦЖ распространенность лимфом на Востоке возросла до уровня западных земель [73-74]. Но сам по себе туберкулез не усиливает противоопухолевый иммунитет: при туберкулезе повышен риск опухолевых

заболеваний, вопреки старому утверждению Р. Вирхова о кажущемся “антагонизме” этих заболеваний [75], в то время как при злокачественных новообразованиях, особенно детских лейкозах, риск туберкулеза значительно возрастает из-за иммунодепрессивного статуса пациентов [76].

Подводя итог этому разделу, можно сказать, что непатогенный штамм БЦЖ является адьювантом так же, как и патогенный *Mtb*, но с точки зрения его взаимосвязи с аутоиммунитетом БЦЖ не совсем распространен. По неясным причинам, возможно, из-за "симбиотического" характера взаимоотношений между организмом и живыми бактериями, введенными в организм очень рано. БЦЖ не просто усиливает все виды иммунитета, но и модулирует его. Риск некоторых аутоиммунопатий после вакцинации БЦЖ не увеличивается, а уменьшается, то же самое относится и к риску лимфоидных неоплазий. Однако это утверждение, по-видимому, не относится к другим адьювантам.

Таким образом, влияние *Mtb* на развитие аутоиммунного воспаления и даже полноценных аутоиммунных заболеваний является реальным фактом. Патогенез туберкулеза имеет несколько взаимосвязанных механизмов, понимание которых необходимо для улучшения прогноза и лечения туберкулеза. Развитие клинических симптомов аутоиммунной патологии, иммунологических нарушений, связанных с некоторыми аллелями HLA-DRB1, определяют правильное течение инфекционного процесса, требующее использования не только противотуберкулезных препаратов, но и методов патогенетической терапии в ведении больных туберкулезом. Понимание механизмов патогенеза этого процесса может стать основой для объяснения причин низкой эффективности лечения больных туберкулезом и формирования у части больных лекарственной устойчивости возбудителя на самом раннем этапе лечения.

Список литературы

1. Erre GL, Cossu D, Masala S, Mameli G, Cadoni ML, Serdino S, Longu MG, Passiu G, Sechi LA. Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan antibodies are associated to rheumatoid arthritis in Sardinian patients. Clin Rheumatol. 2014;33(12):1725-9. doi: 10.1007/s10067-014-2678-
2. Ribeiro FM., Goldenberg T. Mycobacteria and autoimmunity. Lupus. 2015;24(4-5):374-81. doi: 10.1177/0961203314559634.
3. Belyaeva IV, Kosova AN, Vasiliev AG. Tuberculosis and Autoimmunity. Pathophysiology. 2022 Jun 13;29(2):298-318. doi:

10.3390/pathophysiology29020022. Erratum in: *Pathophysiology*. 2022 Aug 16;29(3):469-470. PMID: 35736650; PMCID: PMC9228380.

4. Belyaeva, I.V.; Churilov, L.P.; Mikhailova, L.R.; Nikolaev, A.V.; Starshinova, A.A.; Yablonsky, P.K. Vitamin D, Cathelicidin, Prolactin, Autoantibodies, and Cytokines in Different Forms of Pulmonary Tuberculosis versus Sarcoidosis. *IMAJ* 2017, 19, 499–505

5. Zhao, X.; Yuan, Y.; Lin, Y.; Zhang, T.; Bai, Y.; Kang, D.; Li, X.; Kang, W.; Dlodlo, R.A.; Harries, A.D. Vitamin D status of tuberculosis patients with diabetes mellitus in different economic areas and associated factors in China. *PLoS ONE* 2018, 13, e0206372

6. Ramagopalan, S.V., Goldacre, R., Skingsley, A. et al. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: record-linkage studies. *BMC Med* 11, 97 (2013). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-97>

7. Elkington P, Tebruegge M, Mansour S. Tuberculosis: an Infection-Initiated Autoimmune Disease? *Trends Immunol*. 2016 Dec;37(12):815-818. doi: 10.1016/j.it.2016.09.007.

8. Хоменко В.А., Семенова Л.А., Шехтер А.Б., Лялина В.В., Савицкий П.П. Изолированный туберкулез синовиальной оболочки коленного сустава. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6):332-336.

9. Ruhrman-Shahar N, Torres-Ruiz J, Rotman-Pikielny P, Levy Y. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):157-163. doi: 10.1007/s12026-016-8822-x.

10. Lima I, Oliveira RC, Cabral MS, Atta A, Marchi S, Reis E, Reis MG, Barbosa L, Santiago MB. Anti-PR3 and anti-MPO antibodies are not present in sera of patients with pulmonary tuberculosis. *Rheumatol Int*. 2014 Sep;34(9):1231-4. doi: 10.1007/s00296-014-3009-z.

11. Machado Ribeiro F, Goldenberg T. Mycobacteria and autoimmunity. *Lupus*. 2015 Apr;24(4-5):374-81. doi: 10.1177/0961203314559634; Pradhan V, Patwardhan M, Athavale A, Taushid S, Ghosh K. Mycobacterium tuberculosis triggers autoimmunity? *Indian J Tuberc*. 2012 Jan;59(1):49-51.

12. Elkayam O, Bendayan D, Segal R, Shapira Y, Gilburd B, Reuter S, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The effect of anti-tuberculosis treatment on levels of anti-phospholipid and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with active tuberculosis. *Rheumatol Int*. 2013; 33; 949–953.

13. Shen CY, Hsieh SC, Yu CL, Wang JY, Lee LN, Yu CJ. Autoantibody prevalence in active tuberculosis: reactive or pathognomonic? *BMJ Open*. 2013; 3(7).

14. Flores-Suárez LF, Cabiedes J, Villa AR, van der Woude FJ, Alcocer-Varela. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *J. Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(2):223-9.

15. Broos C, Hendriks R, Kool M. T-cell immunology in sarcoidosis: Disruption of a delicate balance between helper and regulatory T-cells. *Curr Opin Pulm Med.* 2016; 22(5):476-83.
16. Cheng MP, Butler-Laporte G, Parkes LO, Bold TD, Fritzler MJ, Behr MA. Prevalence of Auto-antibodies in Pulmonary Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz114. Published 2019 Mar 7. doi:10.1093/ofid/ofz114.
17. Starshinova A.A., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Pavlova M.V., Belyaeva E.N., Lapin S.V., Mazing A.V., Surkova E.A., Yablonsky P.K. Characteristics of autoimmune inflammation in patients with pulmonary tuberculosis. *Medical immunology.* 2019; 21(5):911-918. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-5-911-918>.
18. Kakumanu P, Yamagata H, Sobel ES, Reeves WH, Chan EK, Satoh M. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(6):1576-81.
19. Bird AK, Meednu N, Anolik JH. New insights into B cell biology in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):461-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000201
20. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain.* 2007;130(Pt 4):1089-104. doi: 10.1093/brain/awm038.
21. Manzo A, Bombardieri M, Humby F, Pitzalis C. Secondary and ectopic lymphoid tissue responses in rheumatoid arthritis: from inflammation to autoimmunity and tissue damage/remodeling. *Immunol Rev.* 2010;233(1):267-85. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00861.x
22. Korpos É, Kadri N, Loismann S, Findeisen CR, Arfuso F, Burke GW 3rd, Richardson SJ, Morgan NG, Bogdani M, Pugliese A, Sorokin L. Identification and characterisation of tertiary lymphoid organs in human type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2021 Jul;64(7):1626-1641. doi: 10.1007/s00125-021-05453-z.
23. Slight SR, Rangel-Moreno J, Gopal R, Lin Y, Fallert Junecko BA, Mehra S, Selman M, Becerril-Villanueva E, Baquera-Heredia J, Pavon L, Kaushal D, Reinhart TA, Randall TD, Khader SA. CXCR5⁺ T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis. *J Clin Invest.* 2013 Feb;123(2):712-26. doi: 10.1172/JCI65728.
24. Hutloff A. T Follicular Helper-Like Cells in Inflamed Non-Lymphoid Tissues. *Front Immunol.* 2018 Jul 23;9:1707. doi: 10.3389/fimmu.2018.01707.
25. Kumar NP, Sridhar R, Hanna LE, Banurekha VV, Nutman TB, Babu S. Decreased frequencies of circulating CD4⁺ T follicular helper cells associated

with diminished plasma IL-21 in active pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014 Oct 24;9(10):e111098. doi: 10.1371/journal.pone.0111098.

26. Li L, Jiang Y, Lao S, Yang B, Yu S, Zhang Y, Wu C. Mycobacterium tuberculosis-Specific IL-21+IFN- γ +CD4+ T Cells Are Regulated by IL-12. *PLoS One*. 2016 Jan 19;11(1):e0147356. doi: 10.1371/journal.pone.0147356.

27. Slight SR, Rangel-Moreno J, Gopal R, Lin Y, Fallert Junecko BA, Mehra S, Selman M, Becerril-Villanueva E, Baquera-Heredia J, Pavon L, Kaushal D, Reinhart TA, Randall TD, Khader SA. CXCR5⁺ T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis. *J Clin Invest*. 2013 Feb;123(2):712-26. doi: 10.1172/JCI65728.

28. Gensous N, Charrier M, Duluc D, Contin-Bordes C, Truchetet ME, Lazaro E, Duffau P, Blanco P, Richez C. T Follicular Helper Cells in Autoimmune Disorders. *Front Immunol*. 2018 Jul 17;9:1637. doi: 10.3389/fimmu.2018.01637.

29. Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, Ranganathan R, Bourdery L, Zurawski G, Foucat E, Dullaers M, Oh S, Sabzghabaei N, Lavecchio EM, Punaro M, Pascual V, Banchereau J, Ueno H. Human blood CXCR5(+)/CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*. 2011 Jan 28;34(1):108-21. doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.012

30. Kurata I, Matsumoto I, Sumida T. T follicular helper cell subsets: a potential key player in autoimmunity. *Immunol Med*. 2021;44(1):1-9. doi: 10.1080/25785826.2020.1776079.

31. Huber JE, Chang Y, Meinel I, Kämpfel T, Meinel E, Baumjohann D. Fingolimod Profoundly Reduces Frequencies and Alters Subset Composition of Circulating T Follicular Helper Cells in Multiple Sclerosis Patients. *J Immunol*. 2020 Mar 1;204(5):1101-1110. doi: 10.4049/jimmunol.1900955.

32. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, Yasuoka H, Takeshita M, Kaneko Y, Kondo H, Kassai Y, Miyazaki T, Morita R, Yoshimura A, Takeuchi T. Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2476-81. doi: 10.1002/art.39209.

33. Kudryavtsev I, Serebriakova M, Starshinova A, Zinchenko Y, Basantsova N, Malkova A, Soprun L, Churilov LP, Toubi E, Yablonskiy P, Shoenfeld Y. Imbalance in B cell and T Follicular Helper Cell Subsets in Pulmonary Sarcoidosis. *Sci Rep*. 2020 Jan 23;10(1):1059. doi: 10.1038/s41598-020-57741-0.

34. Li XY, Wu ZB, Ding J, Zheng ZH, Li XY, Chen LN, Zhu P. Role of the frequency of blood CD4(+)/CXCR5(+)/CCR6(+) T cells in autoimmunity in

patients with Sjögren's syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jun 1;422(2):238-44. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04

35. Arroyo-Villa I, Bautista-Caro MB, Balsa A, Aguado-Acín P, Bonilla-Hernán MG, Plasencia C, Villalba A, Nuño L, Puig-Kröger A, Martín-Mola E, Miranda-Carús ME. Constitutively altered frequencies of circulating follicular helper T cell counterparts and their subsets in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Dec 5;16(6):500. doi: 10.1186/s13075-014-0500-6.

36. Kudryavtsev I.V., Serebriakova M.K., Starshinova A.A., Zinchenko Yu.S., Basantsova N.Yu., Belyaeva E.N., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. Altered peripheral blood Th17 and follicular T-helper subsets in patients with pulmonary tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):304-314. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-304-314>

37. Hwang JY, Randall TD, Silva-Sanchez A. Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue: Taming Inflammation in the Lung. *Front Immunol*. 2016 Jun 30;7:258. doi: 10.3389/fimmu.2016.00258.

38. Mourik BC, Lubberts E, de Steenwinkel JEM, Ottenhoff THM, Leenen PJM. Interactions between Type 1 Interferons and the Th17 Response in Tuberculosis: Lessons Learned from Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017 Apr 5;8:294. doi: 10.3389/fimmu.2017.00294.

39. Gopal R, Monin L, Slight S, Uche U, Blanchard E, Fallert Junecko BA, Ramos-Payan R, Stallings CL, Reinhart TA, Kolls JK, Kaushal D, Nagarajan U, Rangel-Moreno J, Khader SA. Unexpected role for IL-17 in protective immunity against hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* HN878 infection. *PLoS Pathog*. 2014 May 15;10(5):e1004099. doi: 10.1371/journal.ppat.1004099

40. Wang M, Xu G, Lü L, Xu K, Chen Y, Pan H, Burstrom B, Burstrom K, Wang J. Genetic polymorphisms of IL-17A, IL-17F, TLR4 and miR-146a in association with the risk of pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*. 2016 Jun 24;6:28586. doi: 10.1038/srep28586.

41. Chen X, Zhang M, Liao M, Graner MW, Wu C, Yang Q, Liu H, Zhou B. Reduced Th17 response in patients with tuberculosis correlates with IL-6R expression on CD4+ T Cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 1;181(7):734-42. doi: 10.1164/rccm.200909-1463OC

42. Paulissen SM, van Hamburg JP, Dankers W, Lubberts E. The role and modulation of CCR6+ Th17 cell populations in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2015 Jul;74(1):43-53. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.002.

43. Wacleche VS, Goulet JP, Gosselin A, Monteiro P, Soudeyns H, Fromentin R, Jenabian MA, Vartanian S, Deeks SG, Chomont N, Routy JP, Ancuta P. New insights into the heterogeneity of Th17 subsets contributing to

HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. *Retrovirology*. 2016 Aug 24;13(1):59. doi: 10.1186/s12977-016-0293-6.

44. Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2019 May;41(3):283-297. doi: 10.1007/s00281-019-00733-8

45. Lyadova I, Nikitina I. Cell Differentiation Degree as a Factor Determining the Role for Different T-Helper Populations in Tuberculosis Protection. *Front Immunol*. 2019 May 8;10:972. doi: 10.3389/fimmu.2019.00972

46. Jurado JO, Pasquinelli V, Alvarez IB, Peña D, Rovetta AI, Tateosian NL, Romeo HE, Musella RM, Palmero D, Chuluyán HE, García VE. IL-17 and IFN- γ expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease. *J Leukoc Biol*. 2012 Jun;91(6):991-1002. doi: 10.1189/jlb.1211619

47. Nikitina IY, Pantelev AV, Kosmiadi GA, Serdyuk YV, Nenasheva TA, Nikolaev AA, Gorelova LA, Radaeva TV, Kiseleva YY, Bozhenko VK, Lyadova IV. Th1, Th17, and Th1Th17 Lymphocytes during Tuberculosis: Th1 Lymphocytes Predominate and Appear as Low-Differentiated CXCR3+CCR6+ Cells in the Blood and Highly Differentiated CXCR3+/-CCR6- Cells in the Lungs. *J Immunol*. 2018 Mar 15;200(6):2090-2103. doi: 10.4049/jimmunol.1701424.

48. Monin L, Griffiths KL, Slight S, Lin Y, Rangel-Moreno J, Khader SA. Immune requirements for protective Th17 recall responses to *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Mucosal Immunol*. 2015 Sep;8(5):1099-109. doi: 10.1038/mi.2014.136.

49. Malkova A, Starshinova A, Zinchenko Y, Gavrilova N, Kudryavtsev I, Lapin S, Mazing A, Surkova E, Pavlova M, Belaeva E, Stepanenko T, Yablonskiy P, Shoenfeld Y. New laboratory criteria of the autoimmune inflammation in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis. *Clin Immunol*. 2021 Jun;227:108724. doi: 10.1016/j.clim.2021.108724.

50. Willem, J. du Plessis, WJ, Keyser, A, Walzl, G, Loxton, AG. Phenotypic analysis of peripheral B cell populations during *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease. *Journal of Inflammation*. 2016. 13:23. doi: 10.1186/s12950-016-0133-4.

51. Hinze, CH, Colbert, RA. B-cell depletion in Wegener's granulomatosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:327-379. doi: 10.1007/s12016-007-8057-7.

52. Nakken, B, Munthe, LA, Konttinen, YT, Sandberg, AK, Szekanecz, Z, Alex, P, Szodoray, P. B-cells and their targeting in rheumatoid arthritis: current concepts and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2011;11:28-34. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.06.010

53. Palanichamy A, Barnard J, Zheng B, Owen T, Quach T, Wei C, Looney, RJ, Sanz, I, Anolik, JH. Novel human transitional B cell populations revealed by B cell depletion therapy. *J Immunol* 2009;182:5982-93. doi: 10.4049/jimmunol.0801859
54. Kantor, A.B., Herzenberg, L.A. Origin of murine B cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 1993. 11, 501-538. DOI: 10.1146/annurev.iy.11.040193.002441
55. Zhang, M, Zheng, X, Zhang, J, Zhu, Y, Zhu, X, Liu, H, Zeng, M, Graner, MW, Zhou B, Chen X. CD19+CD1d+CD5+ B cell frequencies are increased in patients with tuberculosis and suppress Th17 responses. *Cellular Immunology.* 2012. 274(1-2), 89–97. doi:10.1016/j.cellimm.2012.01.007
56. Chen BF, Wang R, Chen YJ, et al. Association between HLA-DRB1 alleles and tuberculosis: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 15859–15868. Oliveira-Cortez A, Melo AC, Chaves VE, et al. Do HLA class II genes protect against pulmonary tuberculosis? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1567–1580.
57. Dubaniewicz A, Moszkowska G. Analysis of occurrence of DRB and DQ alleles in sarcoidosis and tuberculosis from Northern Poland. *Pneumonol Alergol Pol* 2007; 75: 13–21.
58. Amirzargar AA, Yalda A, Hajabolbaghi M, et al. The association of HLA-DRB, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1017–1021.
59. Archakova LI. Improving therapy based on the study of immunogenetic factors in the formation of pulmonary tuberculosis. *Rus.Immune J.* 2008; 11(2-3): 188-189.
60. Malkova A, Starshinova A, Zinchenko Y, et al. The opposite effect of human leukocyte antigen genotypes in sarcoidosis and tuberculosis: a narrative review of the literature. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00155-2020. doi.org/10.1183/23120541.00155-2020.
61. de Lima DS, Ogusku MM, Santos MPD, et al. Alleles of HLA-DRB1*04 associated with pulmonary tuberculosis in Amazon Brazilian population. *PLoS ONE* 2016; 11: e0147543, Amicosante M, Puxeddu E, Saltini C. Reactivity to mycobacterial antigens by patients with Lofgren’s syndrome as a model of phenotypic susceptibility to disease and disease progression. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:685–686.
62. Posch PE, Hurley CK, Geluk A, et al. The impact of DR3 microvariation on peptide binding: The combinations of specific DR-beta residues critical to binding differ for different peptides. *Hum Immunol* 1996; 49: 96–105.

63. Posch PE, Araujo HA, Creswell K, et al. Microvariation creates significant functional differences in the DR3 molecules. *Hum Immunol* 1995; 42: 61–71.
64. Contini S, Pallante M, Vejbaesya S, et al. A model of phenotypic susceptibility to tuberculosis: deficient in silico selection of *Mycobacterium tuberculosis* epitopes by HLA alleles. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25:21–28.
65. Shams H, Klucar P, Weis SE, et al. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* peptide that is recognized by human CD4+ and CD8+ T cells in the context of multiple HLA alleles. *J Immunol* 2004; 173: 1966–1977.
66. Selvaraj P, Rajeswari DN, Jawahar MS, et al. Influence of HLA-DRB1 alleles on Th1 and Th2 cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis* 2007; 87: 544–550.
67. Shoenfeld Y, Vilner Joyce C, Lavie G, Shaul D, Pinkhas J. Monoclonal anti-tuberculosis antibodies react with DNA, and monoclonal anti-DNA autoantibodies react with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. exp. Immunol.* 1986; 66: 255-261.
68. Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2001 Dec; 70(6):849-60.
69. van Eden W, Holoshitz J, Nevo Z, Frenkel A, Klajman A, Cohen IR. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to *Mycobacterium tuberculosis* and to cartilage proteoglycans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985 Aug; 82(15):5117-20.
70. Nikolaev AV, Fedotkina TV, Churilov LP. Interaction of inflammatory, stress and acute phase response in pulmonary granulomatosis: hyperprocalcitoninemia in sarcoidosis. *russian biomedical research.* 2021; 6(1): 3-12.
71. Nikolaev AV, Utekhin VI, Churilov LP. Comparative etio-epidemiological characteristics of tuberculosis and sarcoidosis of the lungs: classical and new ideas. *Pediatrician.* 2020; 11(5):37–50. <https://doi.org/10.17816/PED11537-50>.

2.4 Иммунологические особенности у больных COVID-19

Быстрое распространение SARS-CoV-2, вызвавшего появление новой коронавирусной инфекции COVID-19, стало причиной пандемии и глобальных проблем в области здравоохранения [1,2]. В настоящее время известно, что COVID-19 потенцирует развитие различных патологических явлений, изменяя иммунный статус пациентов [3-5]. Во многих странах мира пандемия COVID-19 оказала влияние на формирование подходов к диагностике, наблюдению и лечению больных туберкулезом (ТБ) [6]. В главе 1 данного пособия было указано, что COVID-19 повлиял на изменение эпидемических показателей после пандемии. По оценкам ВОЗ, в 2021 году смертность от туберкулезной инфекции могла увеличиться до 1,5 млн человек (в 2019 году от туберкулеза умерло 1,4 млн человек). В то же время отмечается снижение распространенности ТБ на 18%, о чем свидетельствует уменьшение числа случаев заболевания с 7,1 млн. в 2019 году до 5,8 млн. в 2020 году [7,8].

Однако, по нашему мнению, специфичность измененного иммунного ответа у больных COVID-19, демонстрирующие характеристики, сходные с клеточным иммунным ответом больных туберкулезом, заслуживает изучения [9,10]. Понимание иммунологических процессов может стать основой для разработки новых подходов к ранней диагностике и развитию туберкулеза.

Характеристика вируса SARS-CoV-2

Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов (*International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV*) [9], коронавирусы (*Coronaviridae*) относятся к семейству вирусов, включающих на январь 2020 г. 40 видов РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства. Название вируса связано с его строением, напоминающим солнечную корону [13]. Известно, что при инфицировании коронавирусами животных (включая домашний скот, домашних животных и птиц) происходит развитие выраженной респираторной симптоматики, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, неврологических симптомов [14].

Коронавирус впервые был выделен от цыплят в 1937 г., а в 1965 г. D. Turrell и M. Вупое культивировали коронавирус человека из эмбрионального эпителия слизистой оболочки носоглотки [15]. В настоящее время известно, что в человеческой популяции циркулируют четыре коронавируса (HCoV-

229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые проникают в клетку-хозяина и, связываясь с рецептором бета-аланина аланинопептида, вызывают заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [14].

До 2002 г. считалось, что коронавирусы вызывают нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). Чаще всего респираторные заболевания у людей вызывает коронавирус человека OC43-OC43 (HCoV-OC43). В детской практике вирус HCoVs диагностировался в 4–6% случаев у детей, госпитализированных с респираторными заболеваниями [14]. Однако при изучении штаммов HCoV-OC43 была установлена возможность естественной рекомбинации вируса, приводящей к появлению нового генотипа, ассоциированного с развитием пневмоний у лиц пожилого возраста [16].

В 2002 г. были зарегистрированы первые случаи SARS-CoV-1 (род *Betacoronavirus*) — возбудителя атипичной пневмонии. Природным резервуаром SARS-CoV-1 являются летучие мыши, промежуточные хозяева — верблюды и гималайские циветы [14].

В экспериментальных исследованиях было показано, что SARS-CoV-1 могут эффективно влиять на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (*angiotensin-converting enzyme 2, ACE2*), регулирующего функции органов сердечно-сосудистой системы и почек, и реплицироваться в первичных эпителиальных клетках бронхов человека [17].

В 2012 г. в мире появился новый коронавирус MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), принадлежащего к роду *Betacoronavirus*. Основным природным резервуаром MERS-CoV являются верблюды. Появление SARS-CoV-1 и MERS-CoV может быть подтверждением межвидовой трансмиссии, которая и является причиной появления новых коронавирусов, более агрессивных по своим свойствам по сравнению с HCoV-OC43 [18].

Примечательно, что обширное поражение органов при COVID-19 происходит за счет экспрессии ACE2 (*ангиотензин-превращающего фермента 2*) [19, 20], что позволяет SARS-CoV-2 проникать в клетки хозяина благодаря нескольким рецепторам и вспомогательным белкам, включая CD147, NRP-1, CD26, AGTR2, Band3, KREMEN1, ASGR1, ANP, TMEM30A, CLEC4G и LDLRAD3 (рисунок 22).

Сегодня известно, что вирус SARS-CoV-2 имеет сферическую или плеоморфную форму с диаметром, по некоторым данным, от 70 до 110 нм, содержит несегментированную одноцепочечную положительно-полярную

нить РНК. Размер генома SARS-CoV-2 составляет около 30 тысяч нуклеотидов. Гены: четыре структурных белка: шиповидный (S), мембранный (M), оболочечный (E) и нуклеокапсидный (N) [13].

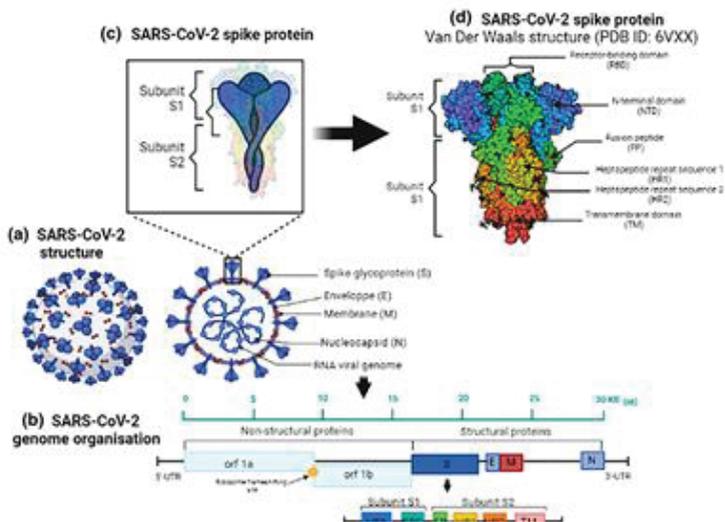


Рисунок 22 – Характеристика и строение вируса SARS-CoV-2 [13]

Следует отметить, что измененные характеристики SARS-CoV-2 (B.1.1.7 (Alpha) и его различных вариантов – B.1.617.1 (Карра), B.1.617.2 (Delta), B.1.617.2+ (Delta+) и B.1.1.529 (Omicron) - отражают изменения в способности вируса проникать в клетки хозяина [19, 20].

В настоящее время известно, что способствуют проникновению в организм различных вирусов (и бактерий), таких как корь, ВИЧ, вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус Эбола и т.д., рецепторы (CD147, ASGR1 и др.) [21, 22]. Известны следующие варианты вируса: Alpha, Beta, Delta, Gamma - которые были определены в группу наиболее агрессивных вариантов вируса SARS-CoV-2 (рисунок 23) [13]. Следует отметить, что данные сведения постоянно дополняются.

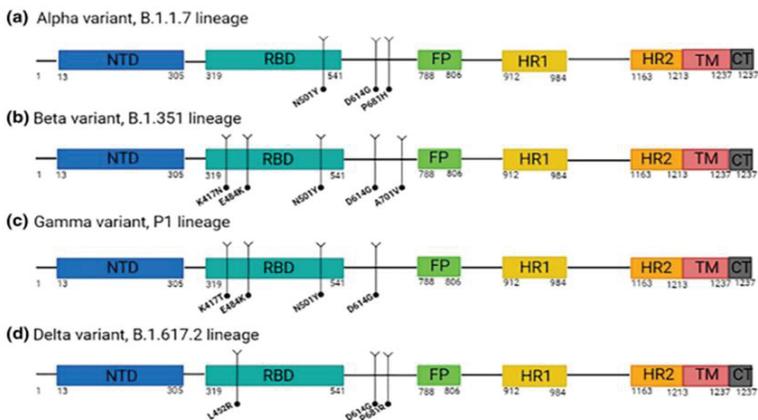


Рисунок 23 – Варианты вируса SARS-CoV-2 [13]

Было показано, что Alpha – повышает трансмиссивность, тяжесть течения заболевания и проницаемость вируса; Beta – повышает трансмиссивность, тяжесть течения заболевания, может снижать эффективность вакцинации; Gamma - повышает трансмиссивность, тяжесть течения заболевания, может снижать эффективность вакцинации; Delta – имеет высокую трансмиссивность и крайне тяжелое течение, а также снижает эффективность вакцины [13].

Сегодня известно, что COVID-19 имеет сезонную тенденцию, выражающуюся в изменении симптоматики и тяжести заболевания в зависимости от варианта штамма SARS-CoV-2, а также возраста, пола, сопутствующих заболеваний и индивидуального иммунного статуса пациента [23, 24].

Большинство иммуопосредованных изменений связано с COVID-19 [19]. Подавление провоспалительных механизмов способствует репликации вируса, что приводит к потенцированию пироптоза – воспалительной формы запрограммированной клеточной гибели, характерной для цитопатических вирусных инфекций [20]. Одновременно происходит повышенное высвобождение продуктов некроза, усиливающих воспаление за счет продуктов пироптоза, и развитие aberrантной воспалительной реакции [21].

Более того, некоторые штаммы вируса ответственны за повышенную поверхностную экспрессию молекул МНС на инфицированных клетках, что может способствовать развитию аутоиммунного ответа в инфицированных вирусом клетках легких. В том числе COVID-19 усиливает экспрессию

молекул МНС и способствует развитию аутоиммунного ответа, однако это остается малоизученным [21].

Установлено, что у больных ТБ подавлен иммунитет, который может усугубляться во время или после COVID-19 [22] и ухудшать течение заболевания, приводя к развитию тяжелого фиброза легких и антибактериальной резистентности. Получение новых данных о патогенезе фиброза, а также об иммунологических и аутоиммунных изменениях у лиц с ЛТБИ и ТБ после COVID-19 может иметь ключевое значение для прогнозирования течения ТБ и корректировки терапевтических протоколов [23, 24].

В то же время последние данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может влиять на патогенез туберкулеза и его клиническое течение. Несмотря на недавность пандемии COVID-19, накоплен обширный материал по изучению врожденного и адаптивного иммунного ответа и молекулярных механизмов, лежащих в основе проникновения SARS-CoV-2 и его распространения в клетках человека. В данной работе представлены изменения в иммунном ответе, обусловленные SARS-CoV-2, у пациентов с ЛТИ и больных туберкулезом. Также выявлены сходства и различия в фенотипе иммунных клеток, вызванные обоими патогенами, что может иметь значение для прогноза развития туберкулеза и его профилактики.

В начале пандемии COVID-19 Rajamanickam A (2021) проанализировал широкий спектр иммунологических параметров у больных ЛТБИ [23], обнаружив значительные различия в уровне IFN γ , IL-2, TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-3, GM-CSF, IL-10, IL-25, IL-33, CCL3 и CXCL10 у больных ЛТБИ наряду с COVID-19. В исследовании 2022 г., проведенном Petrone L et al. при ЛТБИ на фоне COVID-19, выявлено снижение количества CD8 $^{+}$ Т-клеток и уровня IFN γ [26, 27, 28], что объясняет снижение иммунного ответа при ЛТБИ. Такие изменения могут свидетельствовать об отрицательных данных теста QFT Plus Gold у выздоровевших в период COVID-19 больных ЛТБИ.

Таким образом, возникает необходимость разработки новых методов исследования ЛТБИ с учетом изменения иммунного ответа у лиц, инфицированных SARS-CoV-2.

В единичных исследованиях анализировались иммунологические показатели у больных туберкулезом, перенесших COVID-19. Согласно опубликованным данным, инфицирование COVID-19 потенцирует снижение уровня IFN γ , а также величины CD4 $^{+}$ Т-клеток, специфичных к SARS-CoV-2 [28,29]. Большинство исследователей приходят к выводу, что иммунный ответ при ЛТБИ и туберкулезе явно нарушен, что предположительно может

приводить к развитию активного туберкулеза или тяжелому течению туберкулеза у выздоровевших от COVID-19 [25, 26]. Однако было отмечено, что необходимо продолжить дальнейшие исследования и попытаться проанализировать иммунный ответ у больных туберкулезом сравнив изменения иммунологических показателей под влиянием вируса SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 непосредственно поражает клетки дыхательных путей, что опосредовано нарушениями кровообращения и глубокими изменениями иммунного ответа как при тяжелой, так и при легкой форме COVID-19 [12,13,19].

SARS-CoV-2 вызывает дисрегуляцию врожденного иммунитета с повышением уровня нейтрофилов периферической крови, что способствует образованию *de novo* внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) [68-70]. Появление тканевых компонентов NET, таких как протеазы, продукты деградации ДНК и гистоны нейтрофилов, а также высокий уровень IL-6 и IL-17A, поддерживают порочный круг гиперинфляции, повреждения эндотелия, тромбоз, сердечно-сосудистую дисфункцию [26, 27].

Лимфопения описана у многих пациентов с COVID-19 и характеризуется снижением количества CD4+ и CD8+ Т-клеток, что также наблюдается при некоторых коронавирусных инфекциях [28]. Специфические для SARS-CoV-2 CD4+ Т-клетки экспрессируют IFN γ , TNF α , IL-2, что свидетельствует о развитии клеточного ответа Th1-типа. Важная роль CD4+ Т-клеток была показана на мышиных моделях, где снижение количества Т-лимфоцитов способствовало возникновению более выраженного воспаления легких. Передача иммунодефицитным мышам специфичных для SARS-CoV-2 CD4+ и CD8+ Т-клеток также приводила к возникновению эффективного иммунного ответа на адаптированный к мышам штамм SARS-CoV-2 [30].

В периферической крови больных острым COVID-19 было отмечено снижение количества циркулирующих фолликулярных Treg-клеток по сравнению с контрольной группой. Кроме того, Zahran et al. получили аналогичные данные, свидетельствующие о том, что у госпитализированных тяжелых больных снижен уровень CD4+CXCR5+ICOS+Foxp3+ Tfr-клеток в периферической крови. Следует отметить, что стабильно низкий уровень циркулирующих CD45RA-CD127-CD25+CXCR5hiPD-1hi Tfr наблюдался и у больных COVID-19 [31].

Как уже отмечалось ранее, важнейшей фенотипической характеристикой Th1-клеток является экспрессия ими поверхностного хемокинового рецептора CXCR3, позволяющего проникать в очаги

воспаления по градиенту соответствующих хемокинов – CXCL9, CXCL10 и CXCL11 [32, 33]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 был повышен уровень CXCL9 и CXCL10 в сыворотке крови, что наряду с повышенным количеством как клеточных ("неклассифицированных" моноцитов, CD38+HLA-DR+ Т-клеток и гранзим-В+/перфорин+ Т-клеток), так и сывороточных (уровней CXCL8, IL-6 и IL-10) признаков позволило отличить легкую форму заболевания от тяжелой [34]. Кроме того, у выздоровевших больных COVID-19 была выявлена отрицательная корреляция между уровнем циркулирующих Tfr-клеток и сывороточными вирусспецифическими IgM, IgG и IgA антителами. Фолликулярные Treg-клетки потенциально могут играть важную роль в контроле гуморального ответа памяти и специфичности антител, а также в предотвращении образования аутоантител.

Для COVID-19 также характерно снижение процента Т-хелперных клеток, несущих ключевые поверхностные маркеры Th17-клеток – CD161 и CCR6, по сравнению с контрольной группой [35]. Th17-клетки при COVID-19 характеризуются фенотипом, свойственным тканевым резидентным Т-клеткам памяти, а также экспрессируют гены, связанные с цитолитическим потенциалом (SRGN, GZMB и GNLY), и цитокиновые гены, кодирующие IL-21, IL-17F, IL-17A, IFN γ и GM-CSF. Кроме того, в легочных тканях, полученных от больных COVID-19, было обнаружено большое количество CCR6 и IL17A коэкспрессирующих клеток [36].

Таким образом, для пациентов с острой SARS-CoV-2 инфекцией характерно снижение уровня Tfr и повышение уровня Tfh, что может способствовать усилению гуморального аутоиммунного ответа и возникновению аутоиммунных патологий при пост-COVID-19-синдроме.

Уменьшение объема В-зависимых зон, приводящее к слабому гуморальному иммунному ответу у больных с тяжелым обострением COVID-19, отмечено во многочисленных исследованиях [37, 38]. В лимфатических узлах снижалось количество фолликулярных дендритных клеток, Bcl-6+ Tfh и В-клеток, тогда как уровень AID+ В-клеток чаще всего сохранялся [39, 40]. Повышение уровня последних при тяжелом течении COVID-19 может свидетельствовать об иммуносупрессии и распространении патологических эффектов, связанных с вирусом. Также у пациентов с тяжелой формой COVID-19 на Treg-клетках была повышена экспрессия CD25, которая частично снижалась после выздоровления, но оставалась повышенной по сравнению со здоровыми людьми. У некоторых пациентов может развиваться уникальный, вызывающий аутоиммунные реакции тип гиперинтенсивного воспалительного ответа на SARS-CoV-2 . Одной из

вероятных причин, приводящих к развитию аутоиммунных осложнений, может быть молекулярная мимикрия между S-белками SARS-CoV-2 и белками сурфактанта человека. В то же время на течение инфекции COVID-19 может оказывать заметное влияние не только генетическая предрасположенность хозяина, но и сопутствующие заболевания легких. В связи с этим особый интерес представляет изучение различных типов течения COVID-19 у больных туберкулезом [23]. Так, установлено, что при тяжелом течении COVID-19 часто нарушается адаптивный иммунный ответ, что обусловлено снижением плеча Т-хелперных клеток и уменьшением В-клеточно-зависимых зон во вторичных лимфоидных органах. Однако преимущественно повышенная активность указанных типов клеток может привести к развитию аллергической или аутоиммунной патологии в восстановительном периоде.

Сравнение иммунного ответа, вызванного *M. tuberculosis* и SARS-CoV-2

Взаимодействие и влияние вируса SARS-CoV-2 и *M.tuberculosis* на развитие и течение туберкулезной инфекции активно обсуждается с начала пандемии COVID-19. В настоящее время очевидно, что влияние на иммунный ответ SARS-CoV-2 не ограничивается одним эпизодом COVID-19. SARS-CoV-2 оказывает длительное воздействие на иммунную систему человека, и не всегда обусловленное выраженностью течения COVID-19.

Как уже отмечалось ранее, туберкулезная инфекция может протекать в виде латентного или активного туберкулеза, способного привести к генерализации, низкой терапевтической эффективности и развитию лекарственной устойчивости. В целом такие события обусловлены не только характеристиками возбудителя, но и особенностями иммунного ответа хозяина. Не только течение туберкулезного процесса как такового, но и перекрестное взаимодействие с таким патогеном, как SARS-CoV-2, формируется под влиянием параметров иммунного ответа, связанных с индивидуальным генетическим фоном. Циркулирующие Tfh-клетки отличаются от других субпопуляций Th-клеток экспрессией хемокинового рецептора CXCR5 [41], а также экспрессией хемокиновых рецепторов, специфичных для поляризованных «не фолликулярных» субпопуляций Th-клеток, таких как Th1, Th2 и Th17 [42]. Регуляторные Т-клетки также играют важнейшую роль в контроле хронизации воспалительной реакции. Ниже приводится характеристика иммунного ответа, запускаемого у больных COVID-19 и ТБ.

Согласно современным данным, как у больных туберкулезом, так и у больных COVID-19 отмечается повышенный уровень Th1 и Th2 клеток, характерный для активированного иммунного ответа. Чаще всего туберкулез ассоциируется со снижением уровня Th17-клеток, что может еще более усугубляться COVID-19. Типичное течение туберкулеза сопряжено с повышением уровня Treg-клеток, в то время как COVID-19 наряду с Tbc приводит к гиперинтенсивному воспалительному ответу (рисунок 24). Сдвиг в сторону последнего может препятствовать распространению вируса и одновременно усугублять течение туберкулезной инфекции [43].

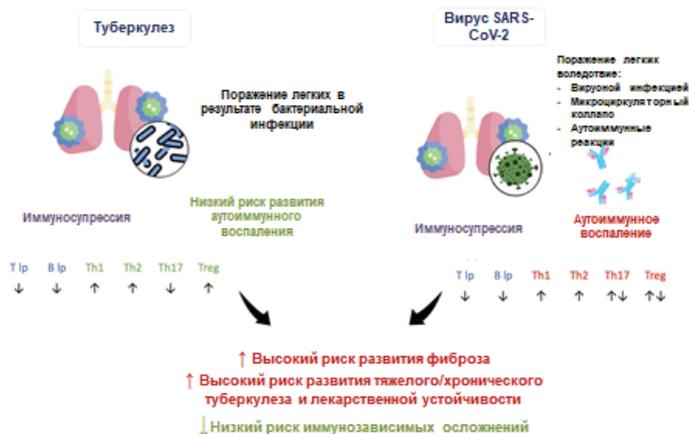


Рисунок 24 – Схема изменений Th-клеточного иммунного ответа при туберкулезе и COVID-19

*↑ - высокий уровень; ↓ - низкий уровень

Но однозначных данных о долгосрочных показателях лечения и течения туберкулеза у выздоровевших пациентов, получавших терапию COVID-19, нет [44]. В настоящее время опубликованные исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшей оценки и мониторинга пациентов с высоким риском активного туберкулеза с учетом развития иммуносупрессии после COVID-19.

Таким образом, современные данные об изменениях иммунного ответа при ЛТИ и туберкулезе после COVID-19 остаются недостаточными. Многочисленные противоречивые клинические данные свидетельствуют о снижении легочной функции у больных туберкулезом и о повышении риска

неблагоприятных исходов COVID-19. В определенной степени иммунные реакции при COVID-19 и туберкулезной инфекции совпадают: от дисбаланса состава подмножеств Th-клеток, продукции провоспалительных цитокинов до изменения активации В-клеток и чрезмерной инфильтрации очагов воспаления высокоактивированными периферическими клетками крови. Это может привести к чрезмерному повреждению тканей. Как SARS-CoV-2, так и Mtb приводят к дисбалансу и дисрегуляции иммунного ответа, что повышает риск развития туберкулезной инфекции и ее тяжелого течения. Внедрение таких результатов может улучшить дальнейшее ведение лиц с ЛТБИ и туберкулезом.

Выявление новых иммунологических особенностей при туберкулезе во время или после COVID-19 позволит глубже понять диагностику и лечение соответствующих патологических состояний. Принимая во внимание необходимость длительной изоляции в период пандемии COVID-19, исследователи сегодня подчеркивают, что сложившиеся программы диагностики и лечения туберкулеза в разных странах мира могут быть сокращены или прекращены, что требует особого внимания в сложившейся эпидемической ситуации [45, 46].

Сегодня актуальным является изучение изменений клинико-морфологических характеристик туберкулеза у больных с сочетанием двух, а иногда и трех инфекционных заболеваний. Применение накопленного опыта и получение новых результатов исследований должно помочь предотвратить ухудшение эпидемиологии туберкулеза в период пандемии COVID-19.

Список литературы

1. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic; WHO: Geneva, Switzerland, 2020. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed on 3 August 2022).
2. Sharma, A.; Balda, S.; Apreja, M.; Kataria, K.; Capalash, N.; Sharma, P. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021, 193 (Pt B), 1835–1844. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016>.
3. Fenollar, F.; Bouam, A.; Ballouche, M.; Fuster, L.; Prudent, E.; Colson, P.; Tissot-Dupont, H.; Million, M.; Drancourt, M.; Raoult, D.; Fournier, P.E. Evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen Detection Test Device for the Screening of Patients with COVID-19. *J. Clin. Microbiol.* 2021, 59, e02589-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02589-20>.
4. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van

Donselaar E, Riesebosch S, Kuijpers HJH, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50-54. doi: 10.1126/science.abc1669. Epub 2020 May 1. PMID: 32358202.

5. Santa Cruz, A.; Mendes-Frias, A.; Oliveira, A.I.; Dias, L.; Matos, A.R.; Carvalho, A.; Capela, C.; Pedrosa, J.; Castro, A.G.; Silvestre, R. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Front. Immunol.* 2021, 12, 613422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.613422>.

6. Guglielmetti, L.; Veziris, N.; Aubry, A.; Brossier, F.; Bernard, C.; Sougakoff, W.; Jarlier, V.; Robert, J. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2018, 22, 54–59. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0387>.

7. Global Tuberculosis Report 2022; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022 (accepted 22 October 2022)

8. World Health Organization; Global Tuberculosis Report 2020 ; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020 .

9. Starshinova, A.; Malkova, A.; Kudryavtsev, I.; Kudlay, D.; Zinchenko, Y.; Yablonskiy, P. Tuberculosis and autoimmunity: Common features. *Tuberculosis* 2022, 134, 102202.

10. Trougakos, I.P.; Stamatiopoulos, K.; Terpos, E.; Tsitsilonis, O.E.; Aivalioti, E.; Paraskevis, D.; Kastiritis, E.; Pavlakis, G.N.; Dimopoulos, M.A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed. Sci.* 2021, 28, 9. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.

11. Lim, S.; Zhang, M.; Chang, T.L. ACE2-Independent Alternative Receptors for SARS-CoV-2. *Viruses* 2022, 14, 2535. <https://doi.org/10.3390/v14112535>.

12. Alipoor, S.D.; Mirsaedi, M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor. *Mol. Biol. Rep.* 2022, 49, 10715–10727. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07700-x>.

13. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol.* 2022 Jul;32(4):e2313.

14. А.А. Старшинова, Е.А. Кушнарева, А.М. Малкова, И.Ф. Довгалюк, Д.А. Кудлай. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2020;19(2):42-50.

15. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467–1470. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467.
16. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2940–2944. doi: 10.1128/JCM.00636-10.
17. Chan, K.W.; Wong, V.T.; Tang, S.C.W. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative chinese-western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am. J. Chin. Med.* 2020, 48, 737–762. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378>.
18. Barnes, B.J.; Adrover, J.M.; Baxter-Stoltzfus, A.; Borczuk, A.; Cools-Lartigue, J.; Crawford, J.M.; Daßler-Plenker, J.; Guerci, P.; Huynh, C.; Knight, J.S.; et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020, 217, e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
19. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, Saviano A, Caso F, Scarpa R, Mascolo N, Iqbal AJ, Maione F. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102572. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102572. Epub 2020 May 3. PMID: 32376393).
20. Elkington, P.; Tebruegge, M.; Mansour, S. Tuberculosis: An Infection-Initiated Autoimmune Disease? *Trends Immunol.* 2016, 37, 815–818. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.09.007>
21. Starshinova, A.; Malkova, A.; Zinchenko, Y.; Kudryavtsev, I.; Serebriakova, M.; Akisheva, T.; Lapin, S.; Mazing, A.; Kudlay, D.; Glushkova, A.; et al. Identification of autoimmune markers in pulmonary tuberculosis. *Front. Immunol.* 2023, 13, 1059714. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1059714>
22. Khayat, M.; Fan, H.; Vali, Y. COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: A case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2021, 32, 101344. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101344>.
23. Rajamanickam, A.; Kumar, N.P.; Padmapriyadarsini, C.; Nancy, A.; Selvaraj, N.; Karunanithi, K.; Munisankar, S.; Bm, S.; Renji, R.M.; Ambu, T.C.; Venkataramani, V.; Babu, S. Latent tuberculosis co-infection is associated with heightened levels of humoral, cytokine and acute phase responses in seropositive SARS-CoV-2 infection. *J. Infect.* 2021, 83, 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.029>. PMID: 34329676, PMCID: PMC8316716.

24. Shariq, M.; Sheikh, J.A.; Quadir, N.; Sharma, N.; Hasnain, S.E.; Ehtesham, N.Z. COVID-19 and tuberculosis: the double whammy of respiratory pathogens. *Eur. Respir. Rev.* 2022, 31, 210264. <https://doi.org/10.1183/16000617.0264-2021>.
25. Palacios-Gutiérrez, J.J.; Rodríguez-Guardado, A.; Arias-Guillén, M.; Alonso-Arias, R.; Palacios-Penedo, S.; García-García, J.M.; Balbín, M.; Pérez-Hernández, D.; Sandoval-Torrientes, M.; Torreblanca-Gil, A.; et al. Clinical and Epidemiological Correlates of Low IFN-Gamma Responses in Mitogen Tube of QuantiFERON Assay in Tuberculosis Infection Screening During the COVID-19 Pandemic: A Population-Based Marker of COVID-19 Mortality? *Arch. Bronconeumol.* 2022, 58, 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.01.011>.
26. Petrone, L.; Petruccioli, E.; Vanini, V.; Cuzzi, G.; Gualano, G.; Vittozzi, P.; Nicastrì, E.; Maffongelli, G.; Grifoni, A. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2021, 113 (Suppl. 1), S82–S87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.090>.
26. Kanduc, D.; Shoefeld, Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin. Immunol.* 2020, 215, 108426. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108426>.
27. Malkova, A.M.; Kudlay, D.A.; Kudryavtsev, I.V.; Starshinova, A.A.; Yablonsky, P.K.; Shoefeld, Y. Immunogenetic predictors of severe COVID-19. *Vaccines* 2021, 9, 211. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030211>.
28. Søndergaard, J.N.; Tulyeu, J.; Edahiro, R.; et al. A sex-biased imbalance between Tfr, Tph, and atypical B cells determines antibody responses in COVID-19 patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2023, 120, e2217902120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2217902120>
29. Zheng, H.Y.; Zhang, M.; Yang, C.X.; Zhang, N.; Wang, X.C.; Yang, X.P.; Dong, X.Q.; Zheng, Y.T. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020, 17, 541–543. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>.
30. Gong, F.; Dai, Y.; Zheng, T.; et al. Peripheral CD4+ T cell subsets and antibody response in COVID-19 convalescent individuals. *J. Clin. Invest.* 2020, 130, 6588–6599. <https://doi.org/10.1172/JCI141054>
31. Zahran AM, Abdel-Rahim MH, Nasif KA, Hussein S, Hafez R, Ahmad AB, Saad K, Elhoufey A, Hussein HAM, Thabet AA, El-Badawy O. Association of follicular helper T and follicular regulatory T cells with severity and hyperglycemia in hospitalized COVID-19 patients. *Virulence.* 2022 Dec;13(1):569-577. doi: 10.1080/21505594.2022.2047506.1172/JCI141054

32. Qi, J.; Liu, C.; Bai, Z.; Li, X.; Yao, G. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2023, 14, 1178792. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178792>.
33. De Biasi, S.; Lo Tartaro, D.; Meschiari, M.; Gibellini, L.; Bellinazzi, C.; Borella, R.; Fidanza, L.; Mattioli, M.; Paolini, A.; Gozzi, L.; et al. Expansion of plasmablasts and loss of memory B cells in peripheral blood from COVID-19 patients with pneumonia. *Eur. J. Immunol.* 2020, 50, 1283–1294. <https://doi.org/10.1002/eji.202048838>
34. Zhao, Y.; Kilian, C.; Turner, J.E.; Bosurgi, L.; Roedl, K.; Bartsch, P.; Gnirck, A.C.; Cortesi, F.; Schultheiß, C.; Hellmig, M.; et al. Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lungs of severe COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2021, 6, eabf6692. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf6692>
35. Kaneko, N.; Kuo, H.H.; Boucau, J.; et al. Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19. *Cell.* 2020, 183, 143–157.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>.
36. Kudryavtsev, I.; Rubinstein, A.; Golovkin, A.; Kalinina, O.; Vasilyev, K.; Rudenko, L.; Isakova-Sivak, I. Dysregulated Immune Responses in SARS-CoV-2-Infected Patients: A Comprehensive Overview. *Viruses* 2022, 14, 1082. <https://doi.org/10.3390/v14051082>
37. Haslbauer, J.D.; Matter, M.S.; Stalder, A.K.; Tzankov, A. Reaktionsmuster der lokoregionären Lymphknoten im Abflussgebiet von COVID-19-Lungen [Histomorphological patterns of regional lymph nodes in COVID-19 lungs]. *Pathologe* 2021, 42, 188–196. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00914-z>.
39. Schultheiß, C.; Paschold, L.; Simnica, D.; et al. Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease. *Immunity* 2020, 53, 442–455.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024>
40. Sattler, A.; Angermair, S.; Stockmann, H.; Heim, K.M.; Khadzhyonov, D.; Treskatsch, S.; Halleck, F.; Kreis, M.E.; Kotsch, K. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 6477–6489.
41. Dai, Y.C.; Wang, W.D.; Zhang, J.A.; Chen, C.; Luo, H.L.; Xu, H.; Peng, Y.; Luo, H.; Yang, X.R.; Chen, X.; et al. MTB driven B cells producing IL-35 and secreting high level of IL-10 in the patients with active pulmonary tuberculosis. *Mol. Immunol.* 2019, 112, 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.05.004>.
42. Ahmed, A.; Adiga, V.; Nayak, S.; et al. Circulating HLA-DR+CD4+ effector memory T cells resistant to CCR5 and PD-L1 mediated suppression

compromise regulatory T cell function in tuberculosis. *PLOS Pathog.* 2018, 14, e1007289.

43. Stojanovic Z, Gonçalves-Carvalho F, Marín A, Abad Capa J, Domínguez J, Latorre I, Lacoma A, Prat-Aymerich C. Advances in diagnostic tools for respiratory tract infections: from tuberculosis to COVID-19 - changing paradigms? *ERJ Open Res.* 2022 Sep 12;8(3):00113-2022. doi: 10.1183/23120541.00113-2022.

44. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan;23(1):3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34611326; PMCID: PMC8491763.

45. Starshinova A.A., Kudryavtsev I., Malkova A., Zinchenko U., Karev, V., Kudlay, D., Glushkova, A., Starshinova, A.Y., Dominguez, J., Villar-Hernández, R. et al. Molecular and Cellular Mechanisms of *M. tuberculosis* and SARS-CoV-2 Infections—Unexpected Similarities of Pathogenesis and What to Expect from Co-Infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 2235. <https://doi.org/10.3390/ijms23042235>.

46. Y Gao, M Liu, Y. Chen, Sh Shi, J Geng, J Tian, Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta analysis. *J Med Virol.* 2020;10: doi: 10.1002/jmv.26311.

Часть 3

ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Клиническая симптоматика при туберкулезной инфекции многообразна, как и проявления заболевания. В настоящее время отсутствуют какие-либо высокоспецифичные симптомы туберкулеза, которые позволяют однозначно судить о наличии или отсутствии данного специфического процесса.

Необходимо также учитывать влияние вакцинопрофилактики против туберкулеза, появление COVID-19, возраст, особенности иммунного ответа, иммуногенетические особенности макроорганизма, изменение характеристик микроорганизма, изменение спектра и влияние коморбидной патологии на развитие, проявления и течение туберкулезной инфекции. Особое внимание заслуживает рост лекарственной устойчивости возбудителя, который определяет тяжесть и длительность течения туберкулезной инфекции с учетом сроков выявления и эффективности терапии.

Следует отметить, что при наличии всех существующих методов диагностики верификация диагноза продолжает оставаться на низком уровне и не превышает во всем мире в 61% и в РФ - 56% [1, 2].

Для раннего и своевременного выявления туберкулеза, а также для верифицированного диагноза необходимы специальные методы исследования. Таковыми во фтизиатрии являются иммунологические, микробиологические, лучевые, эндоскопические и морфологические методы. Они имеют решающее значение в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза, оценке течения заболевания и результатов лечения [3, 4].

3.1 Общие принципы диагностики туберкулезной инфекции

Основным критерием правильности постановки диагноза остается выявление возбудителя и определение спектра чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [4, 5].

Диагностика туберкулеза включает два этапа:

- первый этап – постановка диагноза туберкулеза, для чего применяют клинические, рентгенологические, микробиологические методы, включая использование инструментальных (инвазивных) и хирургических методов получения диагностического материала;

- второй этап – определение возбудителя и спектра лекарственной чувствительности выделенных микобактерий;
- третий этап – оценка коморбидного статуса больного туберкулезом.

Критерии постановки диагноза туберкулеза

Установленный туберкулез – состояние, которое характеризуется сопоставимыми с туберкулезным воспалением клиническими, анамнестическими и лучевыми данными, но не имеет бактериологического и/или молекулярно-генетического подтверждения.

Верифицированный (доказанный) туберкулез – состояние, которое характеризуется сопоставимыми с туберкулезным воспалением клиническими, анамнестическими, лучевыми данными и подтверждено бактериологическим и/или молекулярно-генетическим методом.

Основным условием правильной диагностики туберкулеза является комплексное обследование пациента, анализ лабораторных и инструментальных методов исследования.

Диагноз определяется в следующей последовательности: клиническая форма туберкулеза, локализация, фаза, бактериовыделение (с указанием лекарственной чувствительности МБТ).

Комплекс диагностики туберкулезной инфекции должен включать:

1. Наличие сведений о вакцинации против туберкулезной инфекции, данные об инфицировании *M. tuberculosis* туберкулеза, сведения о контакте с больным туберкулезом и наблюдении/лечении в противотуберкулезном диспансере ранее.
2. Оценка характерной для туберкулезной инфекции клинической симптоматики.
3. Оценка данных лучевого комплекса обследования.
4. Результаты этиологической диагностики с определением спектра чувствительности к противотуберкулезным препаратам.
5. Результаты инструментальных обследования.
6. Данные морфологических исследований биоптатов.
7. Оценка коморбидного статуса пациента и оценка инструментальных методов исследования.

Анамнез заболевания

Необходимо собрать сведения о факторах риска, которые имеют значимость в развитии туберкулёзной инфекции:

- сведения о вакцинации против туберкулезной инфекции;
- данные об инфицировании *M. tuberculosis* туберкулеза;
- сведения об обследовании или лечении по поводу туберкулезной инфекции ранее;
- данные о наличии контакта с больными туберкулезом (длительность, периодичность, наличие бактериовыделения у больного туберкулезом, сведения о лекарственной устойчивости);
- сведения о сопутствующей патологии с заключением соответствующих специалистов;
- данные о наблюдении и лечении у специалистов, сведения о лечении по основному профилю заболевания.

Оценка состояния пациента

Проводится объективный осмотр и общая оценка состояния пациента:

- оценка физического развития, термометрия, осмотр, физикальное исследование, индекс массы тела;
- проводится оценка наличия жалоб, подозрительных в отношении туберкулеза той или иной локализации;
- оценка симптомов общей интоксикации (лихорадка, потливость, потеря массы тела, потеря аппетита, быстрая утомляемость);
- респираторной симптоматики (кашель, отделение мокроты, боли в груди, одышка, кровохарканье),
- проявлений сопутствующих заболеваний и степени функциональных расстройств;
- оцениваются жизненно важные показатели (АД, ЧСС, ЧДД), которые будут измеряться после 5-минутного отдыха в положении сидя.

Симптомами туберкулезной инфекции

Основными симптомами туберкулезной инфекции являются слабость, наличие субфебрильной температуры, снижение массы тела более 5 кг за последнее время, повышенная утомляемость, ухудшение аппетита, повышенная потливость [5].

Слабость, повышенная утомляемость, ухудшение аппетита, похудание, раздражительность, снижение работоспособности могут быть ранними проявлениями туберкулезной интоксикации. Больные туберкулезом часто не связывают эти симптомы с заболеванием, полагая, что их появление обусловлено физическим или психическим напряжением [6,7].

Симптомы интоксикации требуют повышенного внимания особенно у лиц, относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом. При углубленном обследовании таких пациентов могут быть выявлены начальные формы туберкулеза, в особенности в детском возрасте.

При туберкулезной интоксикации у детей во второй половине дня температура тела повышается на короткое время до 37,3—37,5 °С. Такие подъемы наблюдаются периодически, иногда не чаще 1—2 раз в неделю, и чередуются с длительными промежутками нормальной температуры. Реже температура тела сохраняется в пределах 37 °С при различиях между утренней и вечерней температурой примерно в один градус [8,9].

Повышение температуры тела (лихорадка) является типичным клиническим симптомом инфекционных и многих неинфекционных заболеваний. Следует отметить, что при туберкулезной инфекции температура тела может быть нормальной, а также субфебрильной и фебрильной. Больные туберкулезом обычно переносят повышение температуры тела довольно легко и часто почти не ощущают.

Необходимо оценить подъёмы температуры на фоне отсутствия вирусной инфекции, сопутствующей патологии, в одно время суток без влияния физической нагрузки, с оценкой температурной реакции.

Устойчивый монотонный субфебрилитет с малыми колебаниями температуры в течение дня не характерен для туберкулеза и чаще встречается при хроническом неспецифическом воспалении в носоглотке, придаточных пазухах носа, желчных путях или половых органах. Повышение температуры тела до субфебрильной может быть также обусловлено эндокринными расстройствами, ревматизмом, саркоидозом, лимфогранулематозными заболеваниями, онкологической патологией различной локализации и т.д.

Высокая лихорадка весьма характерна для остро прогрессирующих и тяжелых туберкулезных поражений (милиарного туберкулеза, казеозной пневмонии, эмпиемы плевры).

Интермиттирующая гектическая лихорадка является одним из диагностических признаков, позволяющих отличить тифоидную форму милиарного туберкулеза от брюшного тифа. В отличие от туберкулеза при брюшном тифе температура тела имеет устойчивую тенденцию к повышению.

В редких случаях у больных туберкулезом легких может быть выше. Такой тип лихорадки однозначно говорит о тяжелой интоксикации, которая может иметь и нетуберкулезную природу.

Повышенная потливость является весьма частым признаком симптомов интоксикации. Больные туберкулезом в начале заболевания нередко отмечают повышенную потливость на голове и груди в ночные или утренние часы. Резко выраженная потливость (симптом «мокрой подушки») в виде профузного пота бывает при казеозной пневмонии, милиарном туберкулезе и других его тяжелых и осложненных формах, а также при неспецифических острых инфекционных заболеваниях и обострениях хронических воспалительных процессов.

Оценка клинической симптоматики

Клинические методы применяют для оценки общего состояния пациента, выраженности интоксикационного, респираторного синдрома, выявления признаков различных локализаций специфического процесса, сопутствующих заболеваний, патологических и физиологических состояний.

Включает в себя сбор анамнеза, жалоб, результаты физикального обследования.

Типичные симптомы туберкулеза органов дыхания: слабость, повышенная утомляемость, ухудшение аппетита, похудание, повышение температуры тела, потливость, кашель сухой или с мокротой, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье [6, 7].

Активное выяснение жалоб, подозрительных в отношении туберкулеза той или иной локализации [6]:

- периодическое повышение температуры тела;
- ухудшение и/или снижение аппетита;
- снижение массы тела более чем на 5 кг в год;
- снижение активности и/или работоспособности;
- появление кашля (сухого или с мокротой), сохраняющегося более 2-х недель после проведения неспецифической антибактериальной терапии;
- периодические боли в грудной клетке;
- появление одышки;

- сохранение болевого синдрома любой локализации в течение длительного времени;
- ограничение функциональных способностей органа или системы без выявления возбудителя заболевания.

Слабость, повышенная утомляемость, ухудшение аппетита, похудание, раздражительность, снижение работоспособности могут быть ранними проявлениями туберкулезной интоксикации [6].

Больные туберкулезом часто не связывают эти симптомы с заболеванием, полагая, что их появление обусловлено чрезмерным физическим или психическим напряжением.

Оценка респираторной симптоматики

В норме верхние дыхательные пути и легкие защищают человека от развития различных заболеваний, включая вирусные и бактериальные [10] (рисунок 25).

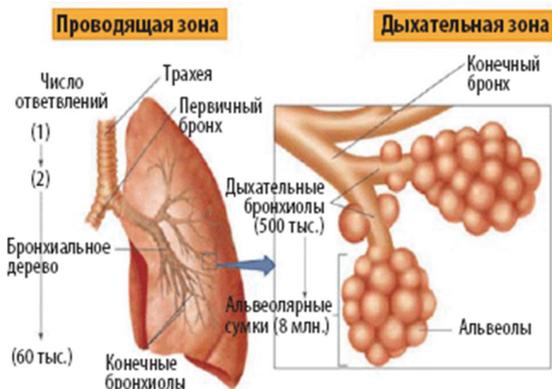
Механизмы защиты легких включают:

1. Неиммунологические механизмы:

- кашель, чихание, легочная архитектоника;
- мукоцилиарный транспорт;
- лизоцим лактоферин, α1-антитрипсин, сурфактант.

2. Иммунологические механизмы защиты легких:

- неспецифические (гранулоциты и макрофаги);
- специфические (Т-В-клетки, иммуноглобулины).



Анатомия дыхательных путей

Рисунок 25- Механизмы защиты легких [10]

Функционирующие механизмы защиты позволяют обеспечивать:

- дренирующую функцию дыхательных путей;
- стерильность респираторных отделов;
- восстановление нарушенных структур и функций респираторной системы.

Слизь увлажняет слизистые оболочки, предохраняя их от высыхания, механических и химических воздействий, корпускулярных частиц, патогенных микроорганизмов, и способна абсорбировать агрессивные газообразные примеси (Рисунок 26).



Рисунок 26 - Бокаловидные клетки [5]

При легочных заболеваниях появляются кашель, хрипы, одышка и нарушения газообмена, которые могут быть результатом:

- изменения тонуса гладких мышц (например, при бронхиальной астме);
- васкулярной гиперемии верхних дыхательных путей (например, при назальной гиперемии);
- закупорки слизи (например, при астме и хроническом бронхите);
- нарушения газообмена (например, при эмфиземе);
- гиперсекреции (при рините, астматическом компоненте).

Кашель

Кашель – это физиологический рефлекс, направленный на очищение дыхательных путей, путем резкого выдоха.

Кашель очень часто сопровождает воспалительные, опухолевые и другие заболевания легких, дыхательных путей, плевры, средостения [8].

Защитная реакция организма в виде кашлевого рефлекса способствует восстановлению проходимости дыхательных путей и выведению из них чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, что обеспечивает очищение бронхов.

Воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и ремоделирование тканей могут потенцировать кашлевой рефлекс и способствовать дальнейшему поддержанию кашля.

На ранних стадиях заболевания туберкулезом кашель может отсутствовать. Иногда больные отмечают покашливание. У детей отмечается коклюшеподобный кашель [9].

Сухой приступообразный кашель появляется при сдавлении бронха увеличенными лимфатическими узлами или смещенными органами средостения. Такое смещение возможно при большом количестве экссудата в плевральной полости у больного экссудативным плевритом.

Особенно часто сухой приступообразный кашель возникает при туберкулезе бронха.

Продуктивный кашель появляется у больных туберкулезом легких в случаях деструкции легочной ткани. Кашель при туберкулезе также может быть обусловлен хроническим неспецифическим бронхитом или бронхоэктазами.

Механизмы кашля

- возбуждение кашлевого центра при раздражении рецепторов блуждающего нерва и верхнего гортанного нерва, расположенных в глотке, гортани, трахеи, долевых, сегментарных бронхах и в плевре (рисунок 27);

- воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и ремоделирование тканей могут потенцировать кашлевой рефлекс и способствовать дальнейшему поддержанию кашля.

- хронический кашель описывается как идиопатический, когда не установлена и не доказана причина.

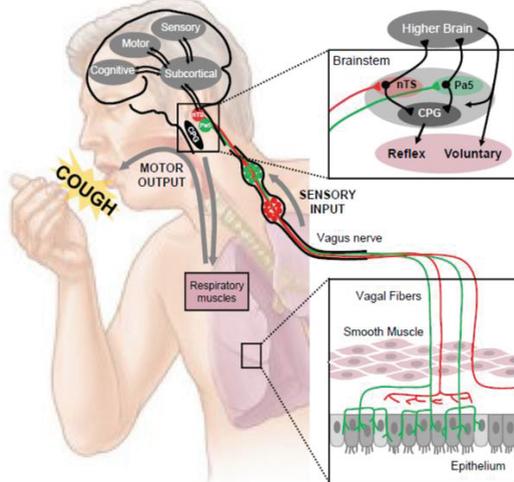


Рисунок 27 - Проводящие пути, участвующие в формировании кашлевой реакции

Примечание: В.Н. Абрисимов «Основы патофизиологии кашля», глава 1

Необходимо оценивать следующие характеристики кашля:

- длительность кашля (острый, хронический);
- периодичность появления кашля в течение года, месяца, дня;
- времена появления кашля: утром, вечером, ночью;
- сезонность кашля;
- сухой или влажный кашель;
- постоянный, периодический, приступообразный кашель;

- связь с провоцирующими факторами (вирусной инфекцией, аллергенами, холодным воздухом, сильными запахами).

На ранних стадиях заболевания туберкулезом кашель может отсутствовать. Иногда больные отмечают небольшое, периодически возникающее покашливание.

Сухой приступообразный кашель появляется при сдавлении бронха увеличенными лимфатическими узлами или смещенными органами средостения.

Такое смещение возможно при большом количестве экссудата в плевральной полости у больного экссудативным плевритом. Особенно часто сухой приступообразный кашель возникает при туберкулезе бронха.

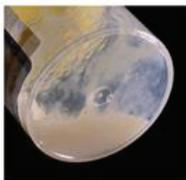
Продуктивный кашель появляется у больных туберкулезом легких в случаях деструкции легочной ткани, в результате прорыва в бронхиальное дерево жидкости или гноя из полости плевры.

Кашель при туберкулезе также может быть обусловлен хроническим неспецифическим бронхитом или бронхоэктазами.

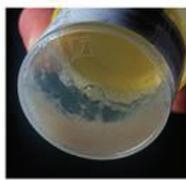
Мокрота у больных с начальной стадией туберкулеза часто отсутствует или ее выделение связано с сопутствующим хроническим бронхитом. После возникновения распада в легочной ткани количество мокроты увеличивается.

Мокрота

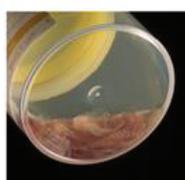
Мокрота – это патологически измененный секрет слизистых оболочек трахеи, бронхов и легких с примесью слюны и секрета слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, выделяемый при отхаркивании (рисунок 28).



Гнойная мокрота



Слизистая мокрота



Мокрота с кровью

Рисунок 28 - варианты мокроты
(Imágenes de cortesía de A. Van Deun)

Появление мокроты у больных туберкулезом, как правило, связано с сопутствующим хроническим бронхитом [3, 8].

Различают виды мокроты по консистенции:

- слизистую мокроту;
- серозную мокроту;
- гнойную (трёхслойную) мокроту;
- слизисто-гнойную мокроту;
- мокроту с примесью крови;
- ржавую мокроту.

После возникновения распада в легочной ткани количество мокроты увеличивается. При неосложненном туберкулезе легких мокрота обычно бесцветная, гомогенная и не имеет запаха.

Присоединение неспецифического воспаления приводит к усилению кашля и значительному увеличению количества мокроты. В этих случаях мокрота может приобрести гнойный характер.

Одышка

Одышка - это нарушение частоты, ритма и глубины дыхания или повышение работы дыхательных мышц, проявляющееся субъективными ощущениями недостатка воздуха или затруднения дыхания.

Ощущение одышки создается сигналами из двух главных источников:

1. от механорецепторов, чувствительных к растяжению и спадению грудной клетки и легких;
2. от механорецепторов аорты, сонных артерий и ретикулярной формации ствола мозга, чувствительных к дефициту кислорода, избытку двуокиси углерода или изменениям рН крови.

Виды одышки:

- инспираторная одышка – затруднение вдоха;
- экспираторная одышка – затруднение выдоха;
- смешанная одышка – нарушение вдоха и выдоха;
- частое поверхностное дыхание;
- стридорозное дыхание;
- нарушение ритма и глубины дыхания.

Одышка часто является первым и основным симптомом таких осложнений туберкулеза легких, как спонтанный пневмоторакс, ателектаз доли или всего легкого, тромбоэмболия в системе легочной артерии [8]. При значительном и

быстром накоплении экссудата в плевральной полости одышка может возникнуть внезапно и быть резко выраженной.

Респираторная симптоматика имеет следующие проявления, а именно: наличие сухого кашля или кашля с мокротой, появление одышки, болей в грудной клетке, легочных кровотечений различной степени (кровохарканье).

В отличие от случаев повышения температуры, обусловленных вегетативными расстройствами, субфебрильная температура при туберкулезе обычно снижается при назначении амидопирин (амидопириновая проба).

Повышение температуры тела до субфебрильной может быть также обусловлено эндокринными расстройствами, ревматизмом, саркоидозом, лимфогранулематозом, раком почки.

При углубленном обследовании таких пациентов, когда оценивается состояние всех органов и систем, могут быть выявлены начальные формы туберкулеза.

Повышение температуры тела (лихорадка) является типичным клиническим симптомом инфекционных и многих неинфекционных заболеваний.

В редких случаях у больных туберкулезом легких отмечают извращенный тип лихорадки, когда утренняя температура выше вечерней. Такая лихорадка свидетельствует о тяжелой интоксикации, которая может иметь и нетуберкулезную природу.

Повышенная потливость является весьма частым признаком интоксикации. Больные туберкулезом в начале заболевания нередко отмечают повышенную потливость на голове и груди в ночные или утренние часы.

Легочное кровотечение

Легочное кровотечение (*haemoptoe*)(Кровохарканье) – примесь крови в мокроте, выделяемой при кашле.

В зависимости от количества примеси крови мокрота может быть розового цвета (отёк лёгких), ржавого оттенка (крупозная пневмония), в виде «малинового желе» (опухоль лёгкого), прожилок крови (бронхоэктазы) (рисунок 29).

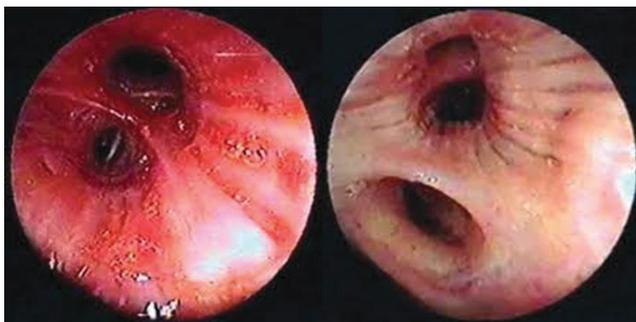


Рисунок 29 - Состояние слизистой трахеобронхиального дерева

Лёгочное кровотечение – массивное выделение из дыхательных путей крови с мокротой. Кашель может предшествовать кровотечению. Кровь пенная с пузырьками воздуха ярко-красного цвета.

Обычно оно постепенно прекращается, и после выделения свежей крови еще несколько дней продолжается откашливание темных сгустков. В случаях аспирации крови и развития аспирационной пневмонии после кровохарканья возможно повышение температуры тела.

Расспрос больного дает сведения о наличии бронхолегочного заболевания.

Легочное кровотечение наблюдается также при хроническом бронхите и многих неспецифических воспалительных, опухолевых и других заболеваниях органов грудной клетки.

В отличие от туберкулеза у больных пневмонией обычно вначале возникает озноб, повышается температура тела, а затем появляются кровохарканье и колющая боль в грудной клетке.

При инфаркте легкого чаще вначале появляется боль в груди, а затем повышается температура, возникает кровохарканье. Также длительное кровохарканье наблюдается у больных раком легкого.

Массивные легочные кровотечения чаще бывают у больных фиброзно-кавернозным, цирротическим туберкулезом легких.

На фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия состояние больного может улучшиться. Однако дальнейшее течение туберкулеза у таких больных обычно волнообразное: периоды обострения заболевания сменяются периодами затихания и относительного благополучия.

Сбор анамнеза заболевания и выявление факторов риска

Сбор данных анамнеза жизни и заболевания и сведения о результатах обследования, проведенных ранее, являются особенно важными для диагностики туберкулеза и определения тактики ведения пациента.

При детском возрасте пациента необходимо иметь следующие сведения:

- сведения о вакцинации против туберкулеза;
- сведения о результатах иммунодиагностики туберкулезной инфекции (динамика пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с Диаскинтестом®); данные о проведении IGRA тестов (ELISPOT и QuantiferonTBGold/Plus и т.д.);
- контакт с больными туберкулезом (длительность, периодичность и данные о чувствительности микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам);
- обследование и/или лечение у фтизиатра ранее;
- сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов;
- данные лучевого комплекса обследования в прошлые годы;
- длительное лечение какими-либо препаратами.

Из анамнеза взрослых пациентов с подозрением на туберкулез необходимо собрать следующие сведения:

- наличие контакта с больными туберкулезом (длительность, периодичность, наличие бактериовыделения у больного туберкулезом, сведения о лекарственной устойчивости);
- предыдущее обследование или лечение у фтизиатра;
- сведения о результатах иммунодиагностики туберкулезной инфекции (сведения о пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с Диаскинтестом®); данные о проведении IGRA тестов (ELISPOT и QuantiferonTBGold/Plus и т.д.);
- данные лучевого комплекса обследования в прошлые годы;
- наличие ВИЧ-инфекции и других инфекций;
- наличие сопутствующей патологии (эндокринной патологии, аллергологического анамнеза (лекарственной и пищевой аллергии, патологической реакции на введение лекарственных препаратов, реакции на прививки) с заключением соответствующих специалистов, наличие иммунодефицита (первичного или вторичного), получение иммунотерапии;
- длительное лечение какими-либо препаратами;

- последнее прохождение диспансеризации или обследования у специалистов;
- пребывание в местах лишения свободы.

Особое внимание с точки зрения развития туберкулезной инфекции заслуживают:

- лица, имеющие контакт с больным туберкулезом;
- лица, живущие с ВИЧ-инфекцией;
- пациенты с первичным и вторичным иммунодефицитом;
- лица, с положительными результатами данных об иммунодиагностике (пробы с Диаскинтестом®; данных о проведении IGRAs тестов (ELISPOT и Quantiferon TBGold/Plus и т.д.);
- пациенты с сахарным диабетом;
- пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию.

Важны сведения о пребывании в регионах с особенно высокой заболеваемостью туберкулезом, об участии в военных действиях, проживании больного в городе или сельской местности.

Также имеют значение данные о профессии и характере работы, материально-бытовых условиях, образе жизни, употреблении алкоголя, курении и о пребывании в учреждениях пенитенциарной системы.

Результаты объективного обследования пациента

При осмотре детей необходимо учитывать наличие или отсутствие рубца от вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Также чаще всего обращают внимание на физическое развитие больного, цвет кожи и слизистых оболочек, определяют реакцию периферических лимфоузлов. На пальцах рук и ног обращают внимание на деформацию концевых фаланг в виде барабанных палочек и изменения формы ногтей (в виде выпуклых часовых стекол).

При проведении физикального обследования пациентов необходимо оценить:

- физическое развитие, термометрию, осмотр, физикальное исследование, индекс массы тела;
- наличие жалоб, подозрительных в отношении туберкулеза той или иной локализации;
- симптомов общей интоксикации (лихорадки, потливости, потери массы тела, аппетита, быстрой утомляемости);

- респираторной симптоматики (кашля, отделения мокроты, боли в груди, одышки, кровохарканья);
- проявлений сопутствующих заболеваний и степени функциональных расстройств;
- жизненно важные показатели (АД, ЧСС, ЧДД), которые будут измеряться после 5-минутного отдыха в положении сидя.

Пальпация

Пальпация позволяет определить степень влажности или сухости кожи, ее тургор, выраженность подкожного жирового слоя. Тщательно пальпируют лимфатические узлы на шее, в подмышечных ямках и паховых областях.

При воспалительных процессах в легких с вовлечением плевры часто отмечают отставание пораженной половины грудной клетки при дыхании, болезненность мышц груди.

У больных с хроническим течением туберкулеза и после больших операций может быть атрофия мышц плечевого пояса и грудной клетки.

Значительное смещение органов средостения можно определить пальпацией по положению трахеи.

Перкуссия

Перкуссия позволяет выявить относительно грубые изменения в легких и грудной клетке при инфильтративных или цирротических поражениях долевого характера, фиброзе плевры. Важную роль играет перкуссия в диагностике таких неотложных состояний, как спонтанный пневмоторакс, острый экссудативный плеврит, ателектаз легкого. Наличие коробочного или укороченного легочного звука позволяет быстро оценить клиническую симптоматику и провести необходимые исследования [8].

Аускультация легких

При аускультации необходимо оценивать основные (физиологические) дыхательные шумы:

- пуэрильное - разновидность везикулярного дыхания у здоровых детей в возрасте от 6 месяцев — 1 года до 7 лет, отличающегося от везикулярного усиленным и продолжительным шумом выдоха и не встречающегося у взрослых;

- везикулярное дыхание - продолжительность шума выдоха составляет не более 1/3 продолжительности шума вдоха;

- бронхиальное дыхание - продолжительность шума на выдохе больше, чем на вдохе;

- жесткое дыхание - шум выдоха составляет более 1/3 вдоха, но не превышает продолжительности вдоха;

- саккадированное дыхание (прерывистое дыхание) - фаза вдоха и выдоха выглядит в виде отдельных коротких прерывистых звуков с короткими паузами между ними, при этом соотношение вдоха и выдоха может быть различным;

- амфорическое дыхание возникает при наличии гладкостенной полости диаметром не менее 56 см;

- металлическое дыхание по своему характеру отличается как от бронхиального, так и от амфорического. Оно характеризуется как громким звуком, так и очень высоким тембром.

Голосовое дрожание у больных туберкулезом легких бывает обычным, усиленным или ослабленным [8]. Оно лучше проводится над участками уплотненного легкого при инфильтративном и цирротическом туберкулезе, над большой каверной с широким дренирующим бронхом.

Ослабление голосового дрожания вплоть до его исчезновения наблюдают при наличии в плевральной полости воздуха или жидкости, при ателектазе, массивной пневмонии с обтурацией бронха.

Некоторые заболевания органов дыхания, особенно туберкулез, могут не сопровождаться изменением характера дыхания и появлением дополнительных шумов в легких.

Основные параметры:

- Ослабление дыхания характерно для плеврита, плевральных срощений, пневмоторакса. Жесткое или бронхиальное дыхание может прослушиваться над инфильтрированной легочной тканью, амфорическое — над гигантской каверной с широким дренирующим бронхом.

- Хрипы в легких и шум трения плевры нередко позволяют диагностировать такую патологию, которая не всегда выявляется при рентгенологическом и эндоскопическом исследовании.

- Мелкопузырчатые влажные хрипы на ограниченном участке являются признаком преобладания экссудативного компонента в зоне воспаления, а средне и крупнопузырчатые хрипы — признаком наличия полости распада или каверны.

Для выслушивания влажных хрипов необходимо просить больного покашлять после глубокого вдоха—выдоха, короткой паузы, а затем вновь

глубокого вдоха. При этом на высоте глубокого вдоха появляются хрипы или увеличивается их количество.

Сухие хрипы бывают при бронхите, свистящие — при бронхите с бронхоспазмом. При сухом плеврите выслушивается шум трения плевры, при перикардите — шум трения перикарда.

Побочные (дополнительные) дыхательные шумы:

- сухие хрипы;
- влажные хрипы;
- незвучные хрипы выслушиваются при воспалении слизистой оболочки бронхов (бронхите) или острым отеке легкого на почве недостаточности левого отдела сердца;
- крепитация;
- шум трения плевры.

Наличие определенной клинической симптоматики позволяет судить о состоянии пациента и определяет тактику его ведения.

3.2 Иммунодиагностика туберкулезной инфекции

К методам иммунодиагностики туберкулёзной инфекции в настоящее время можно отнести следующие методы: проба Манту с 2 ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с Диаскинтестом®); IGRA тесты (ELISPOT и QuantiferonTBGold/Plus и т.д.) [15].

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции по праву стоит на первом месте, что обусловлено возможностью контролировать распространение инфекции и предотвратить развитие заболевания у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции прошла столетний путь совершенствования и сегодня благодаря разработке и внедрению иммунологических тестов нового поколения перешла на иной уровень [16].

История туберкулинодиагностики

24 марта 1882 г. после представления мировому сообществу на Берлинском физиологическом обществе Р. Кохом возбудителя туберкулеза началась эпоха поиска путей диагностики туберкулезной инфекции.

В 1890 году на X Международном конгрессе в Берлине профессор Р. Кох представил доклад об открытом им лечебном средстве против туберкулеза – туберкулине [17]. Первым человеком, которому Кох сделал инъекцию «туберкулина» или водно-глицериновой вытяжки туберкулезных культур, был он сам, вторым - его вторая жена, 17-тилетняя художница Хедвига Фрайберг (1893 год) (рисунок 31).



Рисунок 31- Водно-глицериновая вытяжка туберкулезных культур и введение туберкулина больному туберкулёзом

За разработку нового препарата профессор Р.Кох был награжден Большим крестом ордена Красного Орла. Из-за «туберкулинового скандала», разразившегося после смертельных исходов больных туберкулезом, которым вводился туберкулин в качестве лечебного средства [17], идея Роберта Коха о возможности лечения туберкулеза с помощью туберкулина была отклонена [18].

Несмотря на данный исторический факт, туберкулинодиагностика в дальнейшем по праву стала одним из основных методов ранней диагностики туберкулеза благодаря применению туберкулина в качестве диагностического теста.

Семнадцать лет спустя австрийский педиатр Клеменс Пирке, ассистент иммунолога Пауля Эрлиха, разработал туберкулиновую пробу и стал применять её как диагностический тест (рисунок 32).



Рисунок 32 - Педиатр Клеменс Пирке усовершенствовал применение туберкулина

Австрийский аристократ, педиатр Клеменс Пирке, получивший прекрасное образование в ведущих университетах Европы, в 1906 г. ввел термин «аллергия». В 1907 г. Клеменс Пирке продемонстрировал медицинской общественности туберкулиновую пробу: в царапину на предплечье пациента втирался туберкулин, по реакции кожи судили об инфицировании микобактериями туберкулеза (рисунок 33).

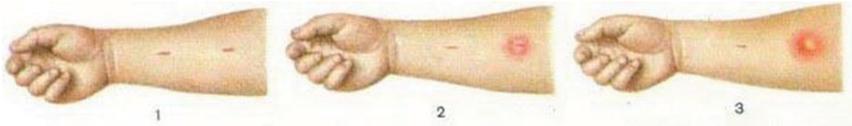


Рисунок 33- Проба Пирке

Позже в Российской Федерации для проведения индивидуальной туберкулинодиагностики широко применялась градуированная кожная проба (ГКП) Карпиловского-Воробьева с введением на кожу 1, 5, 25, 100% раствора туберкулина и далее скарификацией (рисунок 34).



Рисунок 34 - Градуированная кожная проба (ГКП) Карпиловского-Воробьева

Проба считалась положительной при получении реакции на все растворы.

В 1908 году Шарль Манту разработал тест для исследования на туберкулёз крупного рогатого скота, свиней и лошадей (рисунок 35).



Рисунок 35- Французский медик Шарль Манту предложил использовать туберкулин внутрикожно

Ш. Манту доказал, что его тест с внутрикожным введением туберкулина более чувствителен, чем ранние опыты К. Пирке с подкожным введением вещества (рисунок 36). Далее пробу Пирке заменило подкожное введение туберкулина по методике Шарля Манту.



Рисунок 36 – методика проведения пробы Манту

В 1932 году был произведен очищенный туберкулин, при введении которого значительно снижался процент аллергических реакций на введённое вещество.

Многие страны включились в процесс усовершенствования методики, в том числе США и СССР. Только спустя двадцать лет, в 1953 году, проба Манту с 2 ТЕ была рекомендована ВОЗ. В 1965 году PPD (*purified protein derivative*), то есть PPD-L - белковый раствор для внутрикожного введения, с модификацией отечественного ученого М.А. Линниковой был внедрен в СССР [19].

В 1939 году внедряется массовая туберкулинодиагностика, которая применяется до настоящего времени у детей до 8 лет, что обусловлено необходимостью отбора детей на ревакцинацию БЦЖ.

Массовая туберкулинодиагностика позволяет определить период раннего инфицирования микобактериями ребенка и затем применить индивидуальную иммунодиагностику для проведения дифференциальной диагностики поствакцинной и инфекционной аллергии и далее для определения активности туберкулезной инфекции.

Проведение вакцинопрофилактики против туберкулеза, которая обоснована у детей раннего возраста, является одним из основных факторов, влияющих на сложности в выявлении инфекционной аллергии после инфицирования микобактериями туберкулеза. Введение ослабленного штамма микобактерий *M.bovis BCG* обеспечивает получение положительного

результата при введении туберкулина аналогично при инфицировании другими видами микобактерий [17].

Туберкулин является белковым раствором, который не может вызвать инфекционный процесс, а только вызывает специфическую аллергическую реакцию замедленного типа, которая проявляется не ранее чем через 72 часа. В препарате отсутствуют балластные примеси, однако он может содержать их в незначительно-минимальных количествах, что может влиять на результат реакции в первые и во вторые сутки от момента введения.

В составе туберкулина более 200 антигенов, которые широко распространены среди туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий. В результате этого положительный иммунный ответ на введение туберкулина наблюдается у лиц, сенсибилизированных нетуберкулезными микобактериями (НТМ) или вакцинированных БЦЖ [20].

Трудности проведения дифференциальной диагностики поствакциновой и инфекционной аллергии, влияние сопутствующей патологии на чувствительность к туберкулину не позволяли качественно проводить раннюю диагностику туберкулезной инфекции и побуждали к усовершенствованию методов углубленной туберкулинодиагностики [21, 22]. Внедрение методов туберкулинодиагностики направлено на определение активности туберкулезной инфекции, чем обусловлено активное развитие и создание новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции (рисунок 37).

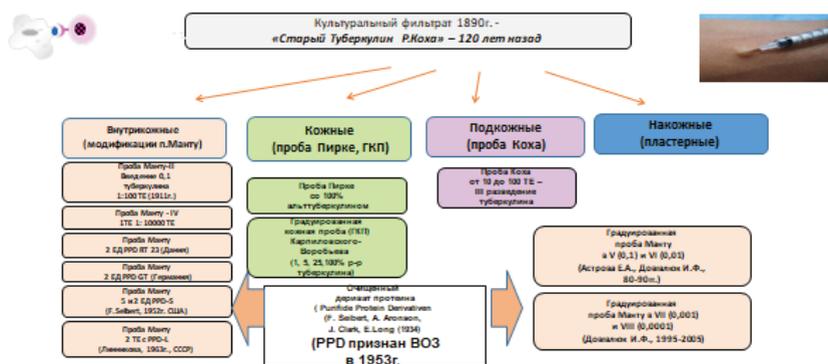


Рисунок 37 – Развитие туберкулинодиагностики [18]

Учеными СПб НИИ фтизиопульмонологии были проведены исследования по усовершенствованию туберкулинодиагностики, которые начаты Е.А. Астровой и продолжены под руководством профессор Довгалюк И.Ф. Была

разработана градуированная проба Манту с различными разведениями туберкулина. Применялась проба Манту в V (0,1), VI (0,01), VII (0,001) и VIII (0,0001) разведениях для диагностики туберкулезной инфекции [18, 22]. В середине 90-х годов методы углубленной туберкулинодиагностики были изучены у детей с генерализованным туберкулезом (М.Н. Кондакова), с локальными формами туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (Ю.Э. Овчинникова, А.А. Старшиновой и С.Н. Ефремовой). Разработка новых методов туберкулинодиагностики подтверждала постоянную необходимость поиска в детской фтизиатрии более эффективных методов определения активности туберкулезной инфекции.

В настоящее время проба Манту с 2 ТЕ рекомендована к применению во всех странах мира, в том числе для диагностики латентной туберкулезной инфекции в странах с низким и средним уровнем жизни [14, 28].

Проба Манту с 2ТЕ

Аллерген туберкулезный очищенный жидкий (очищенный туберкулин в стандартном разведении) - готовые к употреблению растворы туберкулина. Препарат представляет собой раствор очищенного туберкулина в фосфатном буфере с твином-80 в качестве стабилизатора и фенолом в качестве консерванта - бесцветная прозрачная жидкость.

Препарат выпускают в ампулах в виде раствора, содержащего 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл. Возможен выпуск 5 ТЕ, 10 ТЕ в 0,1 мл и других дозировок препарата.

В Российской Федерации проводится ежегодный скрининг на туберкулез детского населения с целью выявления раннего инфицирования микобактериями и для отбора детей на ревакцинацию БЦЖ с применением внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (проба Манту с 2 ТЕ) – массовая туберкулинодиагностика. Проба Манту с 2 ТЕ при массовом скрининге рекомендована к применению у детей с 1 до 7 лет включительно [7].

Оценка результатов пробы Манту с 2 ТЕ проводится через 72 часа после введения внутрикожно пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении по следующим критериям:

- отрицательная (полное отсутствие инфильтрата-папулы и гиперемии; уколочная реакция 0 – 1 мм);
- сомнительная (инфильтрат-папула 2 – 4 мм или только гиперемия любого размера без инфильтрата);
- положительная (инфильтрат-папула диаметром 5 мм и более).

Положительная проба Манту с 2ТЕ подразделяется на следующие варианты:

- слабopоложительная (папула 5 – 9 мм);
- средней интенсивности (папула 10 – 14 мм);
- выраженная (папула 15 – 16 мм);
- гиперергическая (у детей и подростков папула 17 мм и более, у взрослых папула 21 мм и более; или папула любого размера при наличии везикуло-некротической реакции, лимфангоита, отсевов).

Согласно последним рекомендациям ВОЗ (2022), результаты пробы Манту с 2 ТЕ должны учитываться у некоторых пациентов [14].

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ являются показанием для дообследования:

- при папуле 5 мм:

- у лиц, живущих с ВИЧ;
- у сильно истощенных детей;
- у лиц, имеющих недавний контакт человеком, больным *ε*-туберкулезом легких;
- у пациентов с почечной недостаточностью (диализ);
- при силикозе;
- у пациентов, проходящих подготовку к трансплантации паренхиматозных органов, и других лица с ослабленным иммунитетом, принимающих цитотоксические агенты, такие как циклофосфамид или метотрексат;
- у людей с ослабленным иммунитетом по другим причинам (например, из-за приема эквивалента >15 мг/день преднизолона в течение 1 месяца или дольше или прием антагонистов ФНО- α);

- при папуле 10 мм:

- недавние иммигранты (в течение 5 лет) из стран с высокой распространенностью заболевания;
- люди с расстройством, связанным с употреблением алкоголя, и потребители инъекционных наркотиков;
- жители и сотрудники мест скопления людей с высоким уровнем риска (например, тюрьмы, дома престарелых, больницы и медицинские учреждения, а также приюты для бездомных);
- люди с клиническими состояниями, которые подвергают их высокому риску (например, сахарным диабетом, длительной терапией кортикостероидами, лейкемией, почечной недостаточностью в терминальной стадии болезни, хроническими синдромами мальабсорбции и низкой массой тела, недоеданием);
 - медицинский персонал;

- дети в возрасте до 5 лет или дети и подростки, подвергающиеся воздействию взрослых из категорий высокого риска;

- при папуле 15 мм:

- низкий риск у здоровых лиц без специфических эпидемиологических или клинические факторы риска.

Данные группы пациентов в настоящее время должны проходить специфическое обследование, которое обязательно должно включать новые методы иммунодиагностики, внедренные в практику за последние десятилетия. Особую значимость данные методы имеют в странах, где проводится вакцинопрофилактика туберкулезной инфекции.

Новые методы иммунодиагностики

Развитие иммуногенетики и расшифровка в 1998 году генома *M. tuberculosis*, *M.bovis* и *M.bovis BCG* с открытием специфических пептидов ESAT-6 и CFP-10 послужили началом новой эры иммунодиагностики туберкулеза: закончился практически безальтернативный столетний период применения туберкулиновых проб и начался период внедрения иммунологических тестов нового поколения [23] (рисунок 38).

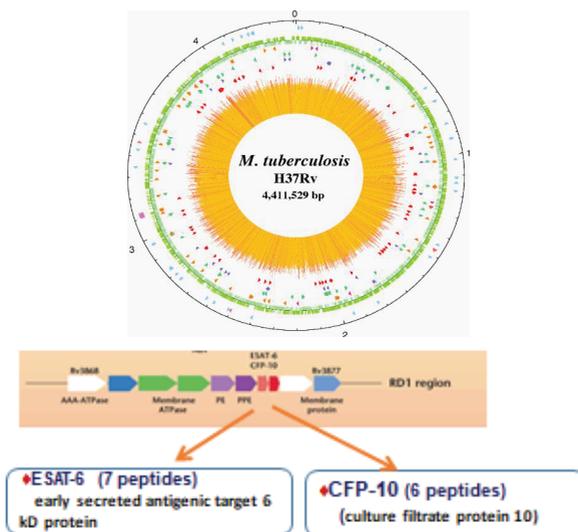


Рисунок 38 – Геном *M.tuberculosis* и специфические пептиды ESAT-6 и CFP-10[23]

Хромосома *M.tuberculosis* представляет собой тороидальную структуру — свыше 4000 генов, кодирующих белки, плюс 60, кодирующих функциональные компоненты РНК: уникальный рибосомальный РНК-оперон, 10Sa РНК, участвующий в деградации белков с нетипичной матричной РНК, 45 транспортных РНК (тРНК), около 100 липопротеинов [23, 24].

Механизм получения специфической реакции при проведении иммунодиагностики с применением тестов нового поколения основан на применении пептидов ESAT-6 и CFP-10 (рисунок 39).

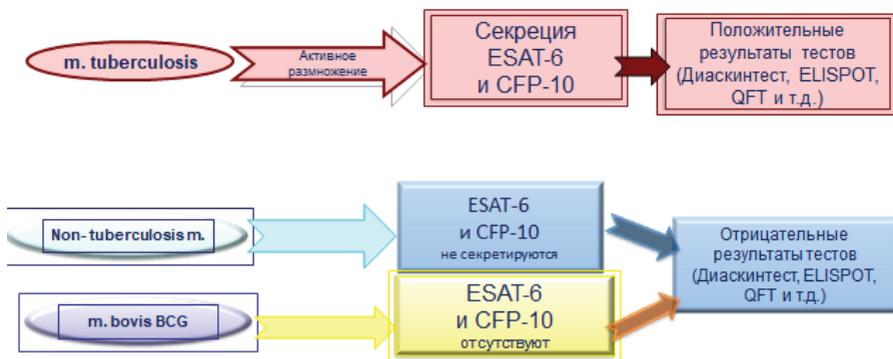


Рисунок 39 - Механизм действия иммунологических тестов нового поколения

Применение данных пептидов позволило получить высокую специфичность и чувствительность новых иммунологических тестов, развитие которых продолжается до настоящего времени [17].

Новые методы ранней диагностики туберкулезной инфекции, а именно латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), разработаны с учетом современных технологий и стали широко внедряться в Российской Федерации, в странах Европейского региона и США. Условно тесты можно разделить на две группы: тесты *in vitro* и *in vivo*.

IGRA-тесты (*interferon gamma release assay*) – иммунологические методы, основанные на определении интерферона- γ (IFN γ), секретируемого под воздействием специфических антигенов.

ELISPOT

Первый тест, основанный на количественном определении сенсibilизированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию пептидными антигенами (ESAT-6 (*early-secreted antigenic target*), CFP-10 (*culture filtrate protein*)), которые присутствуют в нуклеотидной последовательности *M. tuberculosis*, но при этом отсутствуют у *M.bovis BCG* и большинства нетуберкулезных микобактерий (кроме *M.kansasii*, *M.marinum*, *M.szulgai*) (рисунок 40).



Рисунок 40 - ELISPOT

Продукт (ELISPOT-тест) был лицензирован в Европейском Союзе в июле 2004 года, получил одобрение в США в июле 2008 года.

Проведенные исследования показали, что диагностическая чувствительность и специфичность теста достигает 90-98% [24]. В особенности тест зарекомендовал себя как наиболее эффективный при определении активности туберкулезной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции, что обеспечивается за счет стимуляции непосредственно CD4-лимфоцитов [25].

Практически одновременно в США был разработан и внедрен альтернативный иммунологический тест - QuantiFERON-TB, который основан на определении уровня интерферона IFN- γ после стимуляции сенсibilизированных Т-клеток аналогичными специфическими пептидами (ESAT-6, CFP-10).

QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT)

Тест для диагностики туберкулеза *in vitro* QuantiFERON® Gold ELISA (QFT) зарегистрирован в РФ с 2010г. (рег. КРД №5393 от 02.02.10 приказом Росздравнадзора от 04.03.10 №1682-Пр/10). Основан на оценке продукции интерферона гамма (IFN- γ) после стимуляции сенсibilизированных Т-клеток смесью специфических пептидов (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). Проводится количественное определение интерферона гамма (IFN- γ) методом иммуноферментного анализа (ELISA, ИФА (рисунок 41)). В 2014 году IGRA-тесты (*Interferon Gamma Release Assay*) были впервые рекомендованы ВОЗ в первом руководстве по управлению латентной туберкулезной инфекцией и диагностике [28].

Interferon Gamma Release Assay (IGRA) тесты для скрининга туберкулеза

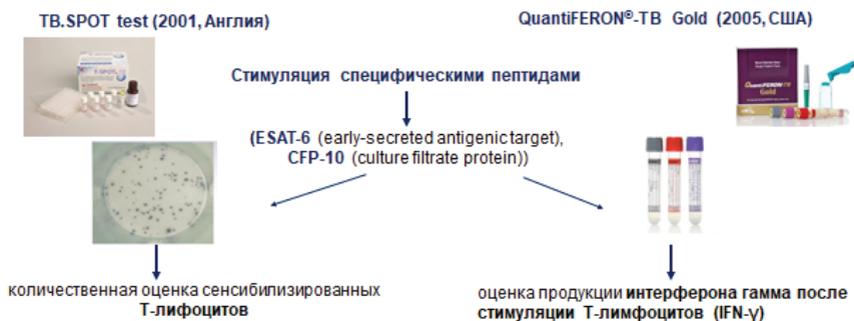


Рисунок 41- Механизм действия IGRA – тестов

Параметры диагностической эффективности IGRA-теста несколько ниже, чем у ELISPOT. По данным разных авторов, они составляют 78-89%, в том числе на фоне ВИЧ – инфекции, что послужило поводом для разработки уже более современного теста QuantiFERON-TBPlus, основанного на стимуляции CD8 клеток, который в настоящее время проходит этап клинических исследований [26, 27].

Во многих зарубежных исследованиях проводился анализ эффективности данных тестов (QuantiFERON-TB и ELISPOTa) и сравнение их значимости с

пробой Манту с 2ТЕ. В исследованиях, в том числе отечественных ученых, была доказана высокая информативность IGRA- тестов.

QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus)

Данный тест основан на стимуляции специфическими пептидами CD8+ Т-клеток и определении клеточного ответа на пептидные антигены ESAT-6 и CFP-10 по уровню IFN- γ в цельной крови человека. Расширены новые диагностические возможности теста, что позволяет достичь высокой информативности, которая ранее не изучалась.

Тест позволяет решить вопрос о выявлении различий между активной и латентной туберкулезной инфекцией, что важно для назначения превентивной противотуберкулезной терапии. По результатам исследования в 2015 году тест был внедрен.

В 2022 году был рекомендован новый ELISA-тест WANTAI TB-IGRA, разработанный в Китае. WANTAI TB-IGR имеет характеристики, аналогичные QFT-Plus.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®)

В Российской Федерации представленные выше иммунологические тесты начали исследовать и применять с 2012 года. Российские ученые по праву могут считаться новаторами в разработке тестов *in vivo*. Первыми в мире группа специалистов НИИ молекулярной медицины Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова под руководством академика РАМН и РАН Пальцева М.А. и член-корреспондента РАН профессора Киселева В.И. разработали и в 2008 году с успехом провели клинические исследования нового кожного теста с введением аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест). В качестве антигена в тесте используются белки ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у *M. bovis BCG*, что в 100% случаев помогает отличить поствакцинную аллергию от инфекционной [30, 32].

По результатам клинических исследований было показано, что специфичность теста находится в доверительном интервале от 90 до 100%. Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ. Неспецифической аллергии на Диаскинтест не выявлено. В 98-100% случаев введение препарата Диаскинтест в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл вызывает аллергическую реакцию замедленного типа у больных туберкулезом, а также у инфицированных микобактериями туберкулеза [30, 33].

Одно из первых научных исследований было проведено Л.В. Слогоцкой (2012), которая в результате обследования 598 взрослых и 2815 детей и подростков уже в широкой практике подтвердила безопасность применения Диаскинтеста. Результаты исследования доказали, что кожная проба с Диаскинтестом обладает 100% специфичностью прежде всего в дифференциальной диагностике поствакцинной и инфекционной аллергии. Тест показал высокую информативность в диагностике при нетуберкулёзных заболеваниях лёгких у взрослых (94,6%) и у детей (100%); при внелегочных процессах нетуберкулёзной природы у взрослых (98,5%) и после излеченных внелегочных форм заболевания (100,0%). Чувствительность теста тоже оказалась достаточной высокой как в детской практике (у детей и подростков с нелеченым туберкулёзом органов дыхания - 97,3%), так и у взрослых при туберкулезе органов дыхания (84,2%) и при внелёгочных локализациях (89,7%) [34].

В Северо-Западном регионе изучение кожной пробы с Диаскинтестом началось под руководством проф. И.Ф. Довгалюк и проф. П.К. Яблонского. Научный сотрудник СПб НИИФ Н.В. Корнева проанализировала эффективность внедрения нового метода в условиях Северо-Западного региона. В качестве клинического материала изучались данные медицинской документации 1009 детей от 1 до 14 лет [35].

В 2020 году был подведен промежуточный итог по эффективности применения нового диагностического теста в Российской Федерации за последние десять лет от момента его внедрения [36]. Многочисленные исследования, направленные на изучение характеристик данного теста и результатов его применения, показали, что проба с Диаскинтестом имеет диагностическую чувствительность – 84,5-100% и специфичность – 95,1%, которая сопоставима с IGRA-тестами.

Внедрение данного иммунологического метода в практику позволило решить вопросы дифференциальной диагностики поствакцинной и инфекционной аллергии, изменить представление о диагностике и об уровне латентной туберкулезной инфекцией, повысить эффективность диагностики туберкулеза у детей, а также сформировать группы риска по заболеванию туберкулезом у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Следует отметить, что проба несколько проигрывает по своим параметрам в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции (чувствительность – 67,2%, специфичность – 92,7%) тестам *in vitro* (ELISPOT и QuantiferonTBGold теста).

В условиях массового скрининга туберкулезной инфекции необходимо учитывать рост сопутствующей патологии у детей, а именно что у детей с

отягощённым аллергологическим анамнезом и ожирением положительный результат по пробе с Диаскинтестом в определенном проценте случаев может не подтверждаться данными IGRA – тестов (ELISPOT и QuantiFERON Gold), что требует дифференцированного подхода в выборе теста.

Очевидно, что разработка и внедрение пробы с Диаскинтестом является значимым этапом в развитии иммунодиагностики туберкулезной инфекции. Однако необходимость получения более высоких результатов эффективности в диагностике туберкулеза, особенно на фоне ВИЧ-инфекции, требует усовершенствования уже имеющихся диагностических тестов, в том числе и пробы с Диаскинтестом.

Благодаря проведенным исследованиям проба с Диаскинтестом была признана ВОЗ и включена в рекомендации [14].

Сегодня проба с Диаскинтестом является признанным в мировой практике тестом, сопоставимым по своей информативности с тестами, проводимыми *in vitro*. Уже доказана необходимость применения иммунологических тестов нового поколения в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза легких [37].

Включение пробы с Диаскинтестом в дифференциально диагностический комплекс у больных с подозрением на саркоидоз позволило повысить диагностику до 91,4%. При этом проба с Диаскинтестом (84,7%) и ELISPOT (86,7%) сопоставимы по значимости с морфологическим методом (86,5%) при верификации саркоидоза легких и имеют сильную корреляционную связь. Сегодня проба с Диаскинтестом включена в клинические рекомендации по диагностике саркоидоза и туберкулеза в условиях отсутствия бактериовыделения.

Техника постановки и оценки внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Техника постановки внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг) (Диаскинтест®) идентична постановке пробы Манту с 2ТЕ и представлена в инструкции по применению препарата (инструкция по применению препарата ДИАСКИНТЕСТ® утверждена 19.06.2008 г. Регистрационный номер ЛСР–006435/08 от 11.08.2008 г).

При внутрикожном введении аллерген туберкулезный рекомбинантный вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Результат пробы оценивают через 72 ч с момента ее проведения путем

измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия инфильтрата.

Оценка пробы с ДИАСКИНТЕСТ®:

- отрицательная – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2-3 мм (возможно в виде «синячка»);
- сомнительная – гиперемия любого размера;
- положительная – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Диаскинтест является эффективным методом выявления лиц на ранних стадиях активного туберкулезного процесса и лиц с высоким риском развития заболевания. Необходимо отметить, что у подростков Диаскинтест наряду с флюорографическим (рентгенологическим исследованием легких) позволяет не только рано выявить туберкулез, но своевременно проводить профилактическое лечение для предупреждения заболевания.

В настоящее время в России с целью формирования групп высокого риска развития туберкулеза и диагностики заболевания применим Диасинтест или альтернативные тесты *in vitro*-IGRA-тесты (Клинические рекомендации МЗ РФ, 2022).

Список литературы

1. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017 (WHO, 2017)
2. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2021–2022 гг. (статистические материалы) / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов, Ю.В. Михайлова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, А.В. Гордина, С.Б. Пономарёв. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2023. – 92 с.
3. Яблонский П.К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 240.
4. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision Geneva: World Health Organization, 2013. revision: updated December 2014 and January 2020. -40p. ISBN-9789241505345.
5. Фтизиатрия. Перельман М.И., Корякин В.А., Богодельникова И.В., 2004. ОАО "Издательство Медицина", 520 с. ISBN 5-225-04082-9
6. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2022.
8. Фтизиатрия. национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М. ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с. SBN 978-5-9704-0497-3. Новиков Ю.К.

Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. РМЖ. 2007;5:357.

9. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: рук. для врачей/ под ред. А.Э. Эргешева, Е.С.Овсянкиной, М.Ф.Губкиной. М., 2019. -524 с.

10. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. РМЖ. 2007;5:357.

11. Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей (под ред. Н.А. Браженко). Спб., СпецЛит, 2013. - С.14-37.

12. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М., Баласанянц Г.С., Вахрушева Д.В., Владимиров А.В., Галкин В.Б., Гринберг Л.М., Журавлев В.Ю., Кравченко М.А., Красноборова С.Ю., Мордык А.В., Петренко Т.И. Медицинский альянс. 2014. № 3. С. 39-58.

13. WHO global lists of high burden countries for TB, multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) and TB/HIV, 2021–2025. – 2021 – 16p. ISBN 978-92-4-002943-9.

14. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. - 2019. – 96p. ISBN 978-92-4-155052-9.

15. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022

16. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Treatment Guidelines: 2020 Update. 2020. Available online: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltnbi/pdf/LTBIbooklet508.pdf> (accessed on).

17. 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, 2017- 32p. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017>.

18. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации (обзор литературы). Педиатрия им. Сперанского. - 2019 - №4 – 274-279.

19. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Яблонский П.К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России. Туберкулез и болезни легких, 2019;5:58 - 65.

20. Хан Х. Глобальная угроза инфекций и Роберт Кох, основатель медицинской микробиологии и ученый с мировым именем. Медицинский альянс. 2016; 3: 6-18.

21. Слогодская Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких. 2013; 5: 39-46.
22. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. Доктор.Ру. 2012; 8 (76): 27-29.
23. Литвинов В.И. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. Русский Медицинский Журнал 2009; 1: 1-4.
24. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких. 2011; 88 (5): 170-171.
25. Cole S.T. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature. 1998. Vol.393, N 6685. P. 537–544
24. Bae W, Park KU, Song EY, Kim SJ, Lee YJ, Park JS, et al. (2016) Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age. PLoS ONE 11(6): e0156917. doi:10.1371/journal.pone.0156917
25. Stavri H, Ene L, Popa GL, Duiculescu D, Murgoci G, Marica C, et al. Comparison of tuberculin skin test with a whole-blood interferon gamma assay and ELISA, in HIV positive children and adolescents with TB. Roumanian archives of microbiology and immunology. 2009;68(1):14-19.
26. Hausteин T, Ridout DA, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(8):669-73.
27. Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, Alessio M, Bellofiore B, Bruzzese D, et al. Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. Journal of Clinical Microbiology. 2009;47(7):2355-7.
28. Руководство по управлению латентной туберкулезной инфекции (ВОЗ, 2014г.) <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682ru/s21682ru.pdf>
29. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. Мол. мед. 2008; 4: 28–34.
30. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «ДИАСКИНТЕСТ®» для диагностики туберкулеза. Пробл. туб. и болезней легких. 2009; 2: 1–8.
31. Слогодская Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и

заболевших подростков среди контактировавших больных туберкулезом. Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 3. С. 70-75.

32. Starshinova A., Dovgaliuk I., Korneva N., Ovchinnikova U., Yakunova O., Potapenco E., Shulgina M., Zilber E., Yablonskii P. Efficiency of Immunological Methods in the Diagnosis of Active Tuberculosis in Children. Journal of US-China Medical Science. 2014; 11(2): 61-67.

33. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Сокольская Е.А. Новые возможности диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. Т. 56. № 4. С. 90-96.

34. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Дёмин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста®) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. 2010; 87(1):10-15.

35. Довгалиук И.Ф., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Якунова О.А. Новый подход к диагностике туберкулеза органов дыхания у детей. Медицинский альянс. 2013. № 2. С. 43-48.

36 Starshinova A.A., Dovgalyk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). International Journal of Mycobacteriology. 2020. Т. 9. № 4. С. 335-346.

37. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., Кирюхина Л.Д., Павлова М.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Цинзерлинг В.А. Яблонский П.К. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Журнал Инфектологии. 2015; Т.7 (2): 98-104.

38. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции / Методические руководства. – 2017. – 39с.

3.3 Латентная туберкулезная инфекция

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние стойкого иммунного ответа на стимуляцию антигенами микобактерий туберкулеза без признаков клинически активного туберкулеза. Не существует «золотого стандарта» прямой идентификации инфекции *Mycobacterium tuberculosis* (Mbt) в организме человека. Подавляющее большинство инфицированных Mbt людей не имеют признаков или симптомов туберкулеза, но находятся в группе риска развития активного заболевания туберкулезом [1].

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции невозможна без своевременного выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), интерес исследователей к которой возрос в конце XX века. ЛТИ – это резервуар будущего туберкулеза (ТБ). При отсутствии контроля за ЛТИ все усилия по борьбе с туберкулезом становятся бессмысленными [2].

После заражения *M.tuberculosis* первая стадия развития туберкулеза представлена латентной туберкулезной инфекцией. Основными критериями диагностики ЛТИ являются положительные результаты иммунологических тестов *in vitro* или *in vivo*, а также отсутствие критериев активной туберкулезной инфекции [3].

В 2014 году в документе ВОЗ «Руководство по ведению пациентов с ЛТИ» дано определение ЛТИ (*latent tuberculosis infection* (LTBI)) как состояния иммунного ответа, развивающегося в ответ на стимуляцию *M. tuberculosis* при отсутствии признаков активного туберкулеза [3]). Данные рекомендации далее дополнены международными рекомендациями 2018 года [4].

Истинные показатели бремени туберкулезной инфекции до настоящего времени не известны [5, 6]. Подразумевается, что лица с ЛТИ не имеют признаков или симптомов заболевания, но подвержены высокому риску развития активного туберкулеза (ТБ). В связи с этим распространение туберкулезной инфекции может быть предотвращено путем своевременного выявления лиц с ЛТИ и угрожаемых по развитию заболевания, в том числе при своевременном назначении профилактического лечения [1,7].

Риск развития заболевания туберкулезом в течение жизни для лиц с ЛТИ составляет от 5 до 10%, причем у большинства из них туберкулез развивается в течение первых пяти лет с момента инфицирования МБТ. Ежегодное соотношение активного ТБ/ ЛТИ составляет примерно 1:1000. Тем не менее риск развития туберкулеза после инфицирования МБТ зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунный статус организма [4].

В странах с низким уровнем заболеваемости скрининг на ЛТИ может быть экономически эффективным или даже создавать экономию средств для системы здравоохранения [1].

Проведение диагностики ЛТИ в настоящее время возможно только с применением иммунологических методов.

Прогностическую значимость положительных иммунологических тестов в развитии туберкулезной инфекции в одном из исследований, где анализировали QuantiFERON Gold-in-Tube (QFT-GIT), ELISPOT и туберкулиновую кожную пробу (TST) [8]. В Великобритании наблюдали

когорты из 9610 взрослых лиц, контактировавших с больными ТБ, и недавних мигрантов. Средний период наблюдения 4,7 года. Для всех тестов частота заболеваемости и соотношения показателей увеличивалась с результата теста ($P = 0,0001$). Таким образом, своевременное применение представленных методов иммунодиагностики позволяет предотвратить развитие активного туберкулеза у лиц с ЛТИ.

Диагностика латентной туберкулезной инфекции

У детей проводится скрининг туберкулезной инфекции с года до семи лет с применением пробы Манту с 2 ТЕ и после восьми лет – пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест®). В случае противопоказаний или по желанию родителей возможно проведение IGRA-тестов (глава 6).

Согласно проведенным исследованиям, было доказано, что положительные данные по пробе с АТР (Диаскинтест®) и положительные результаты IGRA - тестов совпадали в 73,5% случаев по ELISPOT и в 84,2% - по QFT. Однако в 5,9% случаев у детей с положительными результатами пробы с АТР были выявлены отрицательные результаты IGRA-тестов. Учитывая высокую распространенность среди детей сопутствующей соматической патологии и возможность ее влияния на результаты кожных проб, был проанализирован спектр имеющейся сопутствующей патологии у детей с расхождением результатов иммунологических тестов (пробы с АТР (Диаскинтест®), QFT и ELISPOTa). У детей с расхождением результатов иммунологических тестов достоверно чаще выявлялось ожирение и аллергическая патология. Известно, что данная патология влияет на результаты гиперчувствительности замедленного типа. Был сделан вывод, что у детей с данной сопутствующей патологией целесообразно применение IGRA –тестов для предотвращения возможности получения ложноположительных результатов по пробе с АТР (Диаскинтест®), и разработан соответствующий алгоритм (рисунок 42).



Рисунок 42 – Дифференцированный подход к выбору иммунологического теста

По результатам массовой и индивидуальной иммунодиагностики в течение 6 дней необходимо направить на консультацию к фтизиатру детей:

- с впервые выявленной положительной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2ТЕ ППД-Л («вираж») - конверсия отрицательных реакций в положительную, не связанную с вакцинацией против туберкулеза, или нарастание реакции на фоне поствакцинальной аллергии в течение года на 6 мм и более);
- с монотонной или нарастающей чувствительностью к туберкулину;
- с выраженной и гиперергической чувствительностью к туберкулину;
- с сомнительной или положительной чувствительностью по пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении или результатом IGRA-теста.

При направлении ребенка к фтизиатру для проведения дообследования необходимо представить следующие сведения:

- о вакцинации (ревакцинации) БЦЖ-М, БЦЖ;
- о результатах предыдущих иммунодиагностических проб с рождения;
- о контакте с больным туберкулезом;
- о флюорографическом обследовании лиц из окружения ребенка;
- о перенесенных хронических и аллергических заболеваниях;
- о предыдущих обследованиях у фтизиатра;
- о наличии сопутствующей патологии (по заключению специалистов).

Обследование на ЛТИ среди взрослого населения обязательно должны проходить лица из групп риска [1,4]:

- лица, живущие с ВИЧ-инфекцией;
- лица, имеющие контакт с больным туберкулезом;
- лица, получающие лучевую, цитостатическую, системную глюкокортикостероидную терапию, иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты;
- лица, находящиеся на лечении с замещением функции почек;
- пациенты с пневмокониозами;
- социально дезадаптированные группы населения;
- потребители наркотиков;
- прибывшие из мест лишения свободы;
- медицинские работники;
- мигранты из стран с высоким бременем туберкулеза;
- лица, имеющие сопутствующие заболевания, способствующие снижению иммунитета (например, сахарный диабет, и т.д.).

Диагностика латентной туберкулезной инфекции включает следующие этапы:

• **первый этап** – проводится оценка результатов иммунодиагностики и формирование групп повышенного риска по развитию туберкулеза;

• **второй этап** – проводится дообследование (применение методов лучевой, лабораторной и т.д. диагностики) лиц с положительным результатом теста (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест®), ELISPOT, QuantiferonTBtest GOLD и т.д.);

• **третий этап** – решение вопроса о дальнейшей тактике ведения и назначении превентивного курса терапии.

Организация обследования на латентную туберкулезную инфекцию

Обследование лиц на ЛТИ может проводиться в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Медицинские организации должны обеспечить:

- доступность обследования вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента;

- использование методов исследования с доказанной эффективностью с целью наиболее полного удовлетворения требований к качеству диагностики и контроля лечения лиц с ЛТИ;
- высокое качество, экономическую эффективность и безопасность лабораторных исследований.

Организация должна обеспечивать получение результатов исследования в кратчайшие сроки и их наибольшую достоверность, возможные при применении методов последнего поколения и с внедрением системы управления качеством во всех лабораториях, проводящих исследования для подтверждения состояния ЛТИ и исключения диагноза «туберкулез» при получении положительного результата на иммунологический тест вне зависимости от уровня подчиненности и вида исследований.

Положительный результат иммунологического теста (проба с Диаскинтестом, IGRA-тесты) диктует необходимость направления пациента в противотуберкулезное учреждение с целью проведения диагностики активного туберкулеза [38].

Обследование детей из групп риска

На участке врача-педиатра рекомендовано выделение групп риска, подлежащих обследованию на туберкулез 2 раза в год.

Иммунодиагностика проводится 2 раза в год детям, имеющим следующие заболевания/состояния:

- 1) отсутствие вакцинации против туберкулеза – обследование детей проводится начиная с возраста 6 месяцев;
- 2) сахарный диабет, язвенную болезнь;
- 3) хронические неспецифические заболевания бронхолегочной и мочевыводящей систем;
- 4) ВИЧ-инфекцию;
- 5) длительный прием (более 1 месяца) иммуносупрессорной терапии (цитостатических препаратов, кортикостероидов);
- 6) прием генно-инженерных биологических препаратов (блокаторов фактора некроза опухоли-альфа).

Противопоказания к проведению внутрикожных проб:

- кожные заболевания;
- острые, хронические инфекционные и соматические заболевания в период обострения;

- аллергические заболевания в период обострения;
- карантин по детским инфекциям в детских коллективах (до снятия карантина);
- индивидуальная непереносимость туберкулина или АТР.

Показания к направлению к фтизиатру

- 1) впервые положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ, не связанная с предшествующей вакцинацией против туберкулеза («вираж»);
- 2) усиливающаяся чувствительность к туберкулину;
- 3) выраженная и гиперергическая чувствительность к туберкулину;
- 4) сомнительные и положительные реакции на АТР;
- 5) положительные реакции на тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами ИФН- α в ответ на специфические антигены МБТ;
- 6) контакт с больным туберкулезом;
- 7) наличие соответствующих жалоб;
- 8) наличие изменений по данным рентгенологического обследования.

Выбор метода иммунодиагностики с учетом сопутствующей патологии

Выбор иммунологического метода зависит от наличия сопутствующей патологии и приверженности пациента к тому или иному методу (*in vivo* или *in vitro*):

- наличие отягощенного аллергологического анамнеза и аллергических реакций к компонентам тестов может быть причиной провокации обострения заболевания и/или получения ложноположительной реакции на тест *in vivo*, что требует применения альтернативных методов - IGRA-тестов;

- лицам, живущим с ВИЧ-инфекцией, при уровне CD4⁺ более 350 кл/мкл предпочтительнее проведение диагностики ЛТИ с применением IGRA-тестов;

- лицам, живущим с ВИЧ-инфекцией, при уровне CD4⁺ менее 350 клеток/мкл проведение диагностики ЛТИ возможно только с применением IGRA-тестов, где предпочтение отдается тесту по методике ELISPOT с учетом характеристик диагностикума;

- лицам, получающим лучевую, цитостатическую, системную глюкокортикостероидную терапию, иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты предпочтительнее проводить диагностику ЛТИ с применением IGRA-тестов;

- пациентам с первичным или вторичным иммунодефицитом предпочтительнее проводить диагностику ЛТИ с применением IGRA-тестов.

Положительный результат иммунологического теста является показанием для направления из медицинского учреждения общей лечебной сети на консультацию к фтизиатру и для проведения комплексного обследования с применением всех методов этиологической, лучевой и инвазивной диагностики туберкулеза.

Действия специалиста при отказе родителей (законных представителей) ребенка от постановки кожных тестов

При отказе родителей (законных представителей) ребенка ~~или~~ от внутрикожных проб (Манту с 2 ТЕ, Диаскинтеста), убрать возможно назначение альтернативных методов обследования с целью исключения туберкулеза у ребенка.

К альтернативным методам обследования на туберкулезную инфекцию относятся диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами ИФН- γ (гаммаинтерферон) (QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT).

При письменном согласии родителей (иных законных представителей) возможно проведение рентгенологического исследования – обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (согласно Методическим рекомендациям по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденным Приказом Министерства Здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951, для исключения туберкулеза органов дыхания используется обзорная рентгенография грудной клетки).

Сведения для консультации фтизиатра

При направлении детей к врачу-фтизиатру необходимо предоставлять следующие сведения:

- о вакцинации (ревакцинации) против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М);
- результаты предыдущих иммунологических тестов;
- о контакте с больными туберкулезом;
- результаты флюорографического обследования окружения ребенка;
- о перенесенных хронических и аллергических заболеваниях;
- о предыдущих обследованиях у фтизиатра;

- о наличии сопутствующей патологии (по заключению врачей-специалистов).

Далее необходимо проведение комплексного фтизиатрического обследования с применением бактериологических, лучевых и инвазивных методов для исключения активной туберкулёзной инфекции.

Особенности латентной туберкулёзной инфекции у пациентов с иммуносупрессией

Диагностике ЛТИ у лиц с ВИЧ-инфекцией специалистами уделяется огромное внимание, так как именно у данной категории лиц риск перехода ЛТИ в активный ТБ повышается в 50-200 раз. Этот риск также высок у пациентов, получающих антиретровирусную терапию [9].

Следует отметить, что, по данным отечественных и зарубежных исследований, результаты всех иммунологических тестов зависят от уровня иммуносупрессии у лиц с ВИЧ-инфекцией [10, 11, 12, 24, 25, 26].

Проведенный мета-анализ продемонстрировал, что проба с АТФ (Диаскинтест®) отличается по своим диагностическим критериям от IGRAtестов при диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции и ее результаты значимо отличаются в зависимости от уровня иммуносупрессии [9, 12] (Таблица 1, рисунок 43).

Таблица 1 – Результаты иммунологических тестов у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией

Иммунологические тесты	Результаты		
	Отрицательный	Сомнительный	Положительный
Проба Манту с 2 ТЕ (n=119), n (%)	97 (81,5)	4 (3,4)	15 (15,1)
Проба с АТФ (n=366), n (%)	38,5 (141)	8 (2,2)	217 (59,3)
QuantiFERON®-ТВ (n=119), n (%)	41 (34,5)	1 (4,2)	73 (61,3)
ELISPOT (n=119), n (%)	36 (30,3)	3 (2,4)	80 (67,2)

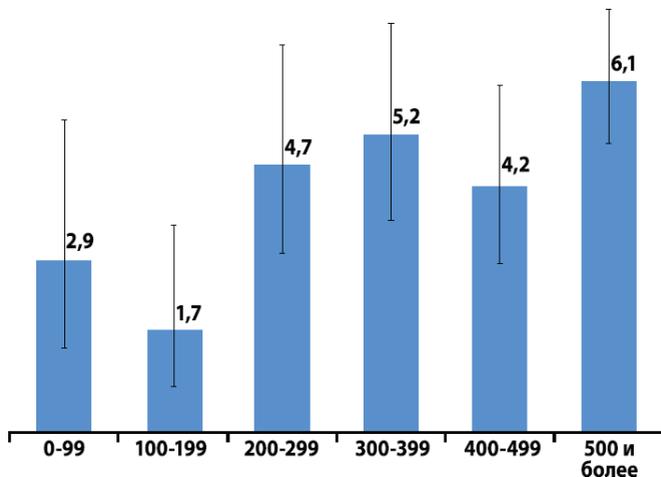


Рисунок 43 – Доля положительных результатов пробы с АТР (наличия ЛТИ) в зависимости от уровня иммуносупрессии (%), n = 5058)

Как представлено в таблице 1, у лиц с ВИЧ – инфекцией даже при выраженной иммуносупрессии ELISPOT позволяет получить положительный результат. В то же время кожные тесты не показывали аналогичных результатов.

По данным мета-анализа 37 исследований, в которых участвовали 5736 ВИЧ-инфицированных, иммуносупрессия оказывала меньшее влияние на ELISPOT, чем на QFT-GIT и туберкулиновый кожный тест [27].

В исследовании Н.И. Клевно у пациентов детского возраста на фоне ВИЧ-инфекции были получены сходные результаты [14].

Важно учитывать, что диагностику ЛТИ у лиц с иммуносупрессией необходимо проводить с учетом уровня иммуносупрессии пациентов. У лиц с уровнем CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл может быть применен любой из современных методов иммунодиагностики, тогда как при снижении клеточного показателя диагностическая значимость кожных тестов снижается [16].

Лица с аутоиммунной патологией также имеют сниженный уровень иммунного ответа. Согласно международным рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology – Европейский Альянс ассоциации ревматологов) по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых с аутоиммунными

воспалительными ревматическими заболеваниями 2022 года [28], скрининг на латентный туберкулез должен проводиться в соответствии с национальными и/или международными рекомендациями и обычно включает рентгенографию грудной клетки и анализ высвобождения гамма-интерферона вместо кожной туберкулиновой пробы, если таковая имеется.

По данным метаанализа, где из 1293 отобранных статей 133 исследования были включены в окончательный анализ, исследователи оценили результаты QuantiFERON-TB и ELISPOT у 107 418 пациентов [15]. Были получены данные о том, что именно ELISPOT является методом выбора при диагностике ЛТИ на фоне иммуносупрессии по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ и QuantiferonTBGold.

Выявление туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивную терапию

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, являются одной из групп высокого риска по развитию активного туберкулеза [3, 4].

Проведенный анализ 6843 исследований с включением результатов обследования 11 879 пациентов показал, что пациенты с ревматоидным артритом (РА) имеют более высокий риск развития ТБ при лечении антагонистами TNF- α (OR 2,29 (1,09–4,78), $p = 0,03$) [17].

Ранее проведенные исследования доказали, что перед началом иммуносупрессивной терапии необходимо исключить туберкулез у пациентов с ревматоидными заболеваниями до начала лечения новыми иммуносупрессивными препаратами [18, 19].

Было доказано, что IGRA-тесты более информативны в ранней диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ревматическим заболеванием перед началом новой иммуносупрессивной терапии. При этом ELISPOT, так же как и при ВИЧ-инфекции, был наиболее информативным тестом для оценки латентной туберкулезной инфекции у больных с ревматоидными заболеваниями в особенности в условиях иммуносупрессии, когда остальные тесты не показали высоких результатов.

Чувствительность и специфичность туберкулиновой пробы (TST) для скрининга на туберкулез при ревматических заболеваниях больных была 81,82% (9/11) и 67% (67/100) соответственно на фоне глюкокортикоидной (ГК) и иммуносупрессивной (ИС) терапии. При этом чувствительность и специфичность ELISPOT была статистически выше - 92,86% (26/28) и 93,64% (265/283), соответственно ($P < 0,05$) на фоне ГК и ИС [20].

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию или генно-инженерные биологические препараты, имеют высокий риск развития туберкулезной инфекции, особенно в странах с высоким бременем заболевания. В таком случае рекомендовано применение IGRA –тестов, которые имеют большую информативность в диагностике ЛТИ по сравнению с кожными тестами. ELISPOT является методом выбора. Скрининг ЛТИ целесообразно проводить перед началом терапии и далее 1 раз в 6 месяцев.

Назначение профилактического лечения является обязательным после проведения комплексного обследования и для исключения заболевания туберкулеза.

Список литературы

1. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Филимонов П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 69-73.
3. World Health Organization. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018; 78p.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014 Aug;2(8):e453–9.
6. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Medicine*. 2016 Oct 25;13(10):e1002152.
7. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Клевно Н.И., Овсянкина Е.С., Мотанова Л.В., Поддубная Л.В., Тюрин И.Е., Чугаев Ю.П., Старшинова А.А., Корнева Н.В., Попкова Г.Г., Долженко Е.Н., Фатыхова Р.Х., Лугинова Е.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2014; 23.
8. Gupta, Lipman, Jackson, et al.: Quantitative IGRA and TST Results to Predict TB. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 201.984-991. DOI: 10.1164/rccm.201905-0969OC

9. Старшинова А. А., Пантелеев А. М., Манина В. В., Истомина Е. В., Афонин Д. Н., Журавлев В. Ю. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулёз и болезни лёгких*, 2016; 94(8):14-22.
10. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018;7(1):32-39.
11. Поддубная Л.В., Чикурова Т.Н., Федорова М.В., Игонина О.В., Дорогань В.А., Зырянова Т.В. Чувствительность кожной пробы с аллергеном туберкулезным у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. *Туберкулёз и болезни легких*. -2015. -№11. -С.16-21.
12. Starshinova A, Dovgalyk I, Malkova A, Zinchenko Y, Pavlova M, Belyaeva E, et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (Meta-Analysis). *Int J Mycobacteriol* 2020;9:335-46.
13. Богородская Е.М., Мазус А.И., Синицын М.В., Краснова С.В., Голохвастова Е.Л., Белиловский Е.М., Аюшеева Л.Б., Цыганова Е.В. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулёз и социально значимые заболевания*, 2018;2:4-15.
14. Клевно Н.И. Чувствительность кожных тестов при туберкулёзе у детей с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулёз и болезни легких*. 2014; 7: 37- 40.
15. Meier N.R., Ritz N., Heininger U., Volken T., Geiger M., Tebruegge M. Risk factors for indeterminate interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculosis in children – a systematic review and meta-analysis *Front Pediatr*. 2019; 7(208): 1-21 doi: 10.3389/fped.2019.00208.
16. Клинические рекомендации «Туберкулёз у детей», 2022.
17. Zh.Zhang, W.Fan, G. Yang, Zh. Xu, J. Wang, Q. Cheng, M.Yu, Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials . *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567.
18. T. Nozawa, M. Mori, K. Nishimura, N. Sakurai, M. Kikuchi, R. Hara, S.Yokota, Usefulness of two interferon- γ release assays for rheumatic disease. *Pediatrics International* (2016) 58, 347–352. doi: 10.1111/ped.12885.
19. S.H. Wong, Q. Gao, K.K. F. Tsoi, W.K.K. Wu, L. Tam, N.Lee, F.K.L. Chan, J.C.Y. Wu, J.J. Y.Sung, S.C. Ng. Effect of immunosuppressive therapy on interferon- γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with

- autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2016;71:64–72. [dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207991](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207991)
20. B.Jiang, H. Ding, I. Zhou, X.Chen, S.Chen, Ch. Bao. Evaluation of interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB/TM) for diagnosis of tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016; 19: 38–42.
21. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis.* 2017 Mar 4;49(3):161–9
22. Evaluation of the Effect of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals (WHIP3TB). 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0298001>
23. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis.* 2019 Aug;19(8):903–12
24. Сенин А.М., Эйсмонт Н.В., Голубев Д.Н. Применение «Диаскинтеста» для оценки активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией. *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9(4):101—107.
25. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П., Калашникова Е.В. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Иммунология.* 2021; 42 (4): 395–402. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-395>
26. Синицын М.В., Богородская Е.М., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в городе Москве. *Туберкулез и социально-значимые болезни.* 2017; (2):42-4
27. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 1999; 56 (3): 230– 238. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31820b07ab>
28. Fragoulis GE, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2023;82:742–753. [doi:10.1136/ard-2022-223335](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223335)

Часть 4

Превентивная терапия и химиопрофилактика

Превентивная терапия и химиопрофилактика являются важными составляющими национальных программ борьбы с туберкулезом. В Российской Федерации химиопрофилактика применяется с 1962 года. Впервые научное обоснование химиопрофилактики туберкулеза у детей и подростков было осуществлено Л. В. Лебедевой (1971) с разработкой показаний и методики проведения.

Многочисленными исследованиями установлено, что проведение превентивного лечения и химиопрофилактики позволяет снизить риск развития активного туберкулеза среди детского населения в 5–8 раз [1]. Однако поиск возможностей повышения эффективности химиопрофилактики туберкулеза и превентивного лечения лиц из групп риска ведется на протяжении многих лет и в настоящее время продолжается.

Прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) проводится строго под контролем медицинского работника в условиях:

- туберкулезного санатория, специализированного д/сада;
- стационара круглосуточного пребывания;
- стационара дневного пребывания;
- амбулаторного лечения (при изоляции больного) с привлечением лечебно-профилактического учреждения ОЛС (близость от места проживания, фельдшерско-акушерского пункта (ФАП)).

Назначаются один или два противотуберкулезных препарата длительностью от 3 до 6 и 9 месяцев (превентивная химиотерапия) (таблица 1).

Таблица 1 - Противотуберкулезные препараты, используемые для лечения ЛТИ

Препарат	Суточные дозы препаратов мг/кг массы тела	Максимальные суточные дозы препаратов мг	Побочные реакции
Изониазид	8-10	500	Периферическая нейропатия Токсический гепатит
Метазид	20-30	1000	Периферическая

			нейропатия Токсический гепатит
Фтивазид	20-30	1500	Периферическая нейропатия
Пиразинамид	20-30	1500	Токсический гепатит
Этамбутол	15-20	1200-1600	Неврит зрительного нерва
Рифампицин	5-10	450	Токсический гепатит

Главным критерием эффективности превентивной химиотерапии является отсутствие заболевания туберкулезом в дальнейшем.

Выбор препаратов при необходимости проведения превентивной терапии и химиопрофилактики осуществляется с учетом следующих условий:

- производные изоникотиновой кислоты (изониазид, метаизид) противопоказаны при судорожных состояниях, в частности эпилепсии; с осторожностью необходимо назначать при заболеваниях печени, после перенесенного гепатита;
- этамбутол не назначают детям до 5 лет; противопоказан при диабетической ретинопатии, неврите зрительного нерва;
- пиразинамид противопоказан при подагре, с осторожностью необходимо назначать при заболеваниях печени, перенесенном гепатите, метаболической нефропатии – уратурии;
- рифампицин противопоказан при активном гепатите.

При появлении побочных реакций, препарат отменяется на 5-7 дней, проводится симптоматическая коррекция побочных реакций. В случае появления побочных реакций после возобновления лечения препарат, вызвавший эти побочные явления, заменяется другим противотуберкулезным препаратом основного ряда.

При развитии неустраняемых побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов превентивная химиотерапия далее не проводится.

Профилактическая терапия развития туберкулеза у лиц с латентной туберкулезной инфекцией независимо от ВИЧ-статуса

В настоящее время рекомендуются следующие варианты профилактической терапии [2,3]:

- проведение 6 или 9 месяцев ежедневного приема изониазида;
- три месяца еженедельного приема рифапентина с изониазидом;
- три месяца ежедневного приема изониазида и рифампицина;
- шесть месяцев приема левофлоксацина ежедневно при контакте с больными туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (детям в возрасте старше 14 лет при массе тела: <46 кг, 750 мг/день; >45 кг, 1 г/день; детям младше <14 лет (диапазон примерно 15–20 мг/кг/день), по массе тела: 5–9 кг: 150 мг/день; 10–15 кг: 200–300 мг/день; 16–23 кг: 300–400 мг/день; 24–34 кг: 500–750 мг/день).

Назначение превентивного курса терапии лицам с латентной туберкулезной инфекцией

1. Лица, живущие с ВИЧ

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых маловероятно наличие активного туберкулеза, должны получать профилактическое лечение по поводу высокого риска развития активного туберкулеза.

Лечение также должно назначаться:

- детям с ВИЧ, которые контактировали с больным туберкулезом;
- детям с ВИЧ, которые болели туберкулезом;
- лицам с ВИЧ, получающим антиретровирусную терапию;
- беременным;
- лицам, которые ранее болели туберкулезом, независимо от степени иммуносупрессии,
- если тестирование на ЛТИ недоступно.

2. Контактные лица (независимо от статуса ВИЧ)

- дети и взрослые, находящиеся в контакте с больным туберкулезом родственником;

- лица, имеющие контакт с больными туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью из группы высокого риска (профилактическое лечение может быть рассмотрено на основе индивидуальной оценки риска и клинического статуса);

- если тестирование на ЛТИ недоступно.

3. Другие лица из групп риска с ЛТИ

- пациенты, получающие лечение анти-ФНО;
- больные силикозом;

- получающие гемодиализ или готовящиеся к пересадке органа с ЛТИ.

Профилактика туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ – инфекцией

Химиопрофилактика (ХП) туберкулезной инфекции у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, является принципиально важным мероприятием предотвращения развития активного туберкулеза [4].

Курс ХП проводится взрослым и детям, живущим с ВИЧ, после полного исключения у них активного туберкулезного процесса на основании результатов иммунологических, лучевых и бактериологических методов [4, 5].

Схемы химиопрофилактики туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ

Предпочтение отдается изониазиду (0,5–10 мг/кг веса) продолжительностью не менее шести месяцев, так как эффективность различных комбинаций противотуберкулезных препаратов оказалась равной эффективности монотерапии изониазидом, но последняя имеет меньшее проявление нежелательных явлений [6, 8].

Возможно применение альтернативных режимов химиопрофилактики (таблица 2):

Таблица 2 - Режимы химиопрофилактики туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ

Противотуберкулезные препараты	Дозировка	Длительность
Изониазид	5-10 мг/кг	Не менее 6 месяцев
Изониазид + пиперазид	0,3 г/сутки + 1,5 г/сутки	3 месяца
Изониазид + этамбутол и изониазид	0,3 г/сутки + 1,2 г/сутки и 0,6 г/сутки	3 месяца и + 3 месяца
Изониазид + рифампицин/рифабутин	5 мг/кг + 10/5-7 мг/кг	3 месяца

При выборе данного режима химиопрофилактики ТБ необходимо учитывать наличие контакта с больным туберкулезом с МЛУ/ШЛУ ТБ.

Продолжительность ХП зависит от уровня иммуносупрессии (до достижения числа CD4+лимфоцитов до 350 кл/мкл), сохранения факторов

риска (продолжительность контакта с источником туберкулезной инфекции и пр.). В таких случаях как альтернативу пожизненному приему препарата с профилактической целью назначают изониазид (5 мг/кг) до 36 месяцев [7].

Периодичность назначения химиопрофилактики туберкулеза - минимально через 2 года после завершения предыдущего курса. При возникновении новых показаний (контакт с источником туберкулеза, снижение количества CD4+ лимфоцитов ниже 200 кл/мкл и пр.) периодичность специфической профилактики определяется индивидуально в зависимости от давности предыдущих курсов.

Получающие химиопрофилактику лица, живущие с ВИЧ, должны наблюдаться в противотуберкулезном диспансере, в Центре СПИД врачом-фтизиатром скрининг-кабинета или врачом-инфекционистом, маркируется их амбулаторная карта, фиксируется посещение врача, учитывается число завершивших лечение и проводится ретроспективная оценка эффективности профилактического приема ПТП (минимально через 2 года после завершения курса химиопрофилактики).

Лицам, живущим с ВИЧ, с доказанным контактом с источником туберкулезной инфекции с МЛУ возбудителя назначается строго контролируемая химиопрофилактика антибиотика фторхинолонового ряда (левофлоксацин 500 мг/сут, моксифлоксацин 400 мг/сут) в комбинации с этамбутолом 1,2 г/сут или пипразинамидом 1,5 г/сут, продолжительностью не менее 6 месяцев [7, 9].

Химиопрофилактика туберкулеза людям, живущим с ВИЧ, не назначается, при острых и хронических гепатитах с высокой активностью (АЛТ и АСТ превышают нормы в 5-7 раз), с симптомами поражения центральной и периферической нервной системы [4, 11].

В целях профилактики пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза и бактериальных инфекций всем больным туберкулезом с сочетанием ВИЧ-инфекции, независимо от количества CD4+лимфоцитов, назначают котримоксазол (бисептол) в дозе 960 мг один раз в день [10].

Список литературы

1. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. World Health Organization. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018; 78p.

3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014 Aug;2(8):e453–9.
5. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLOS Medicine*. 2016 Oct 25;13(10):e1002152.
6. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалок И.Ф., Клевно Н.И., Овсянкина Е.С., Мотанова Л.В., Поддубная Л.В., Тюрин И.Е., Чугаев Ю.П., Старшинова А.А., Корнева Н.В., Попкова Г.Г., Долженко Е.Н., Фатыхова Р.Х., Лугинова Е.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2014; 23.
7. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis*. 2017 Mar 4;49(3):161–9
8. Evaluation of the Effect of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals (WHIP3TB). 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0298001>
9. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug;19(8):903–12
10. Сенин А.М., Эйсмонт Н.В., Голубев Д.Н. Применение «Диаскинтеста» для оценки активности туберкулезного процесса у контингентов фтизиатрической службы с сочетанной ВИЧ-инфекцией. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9(4):101—107.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Treatment Guidelines: 2020 Update. 2020. Available online: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltnbi/pdf/LTBIbooklet508.pdf> (accessed on).
12. 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, 2017- 32p. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTML-TB-2017>.

5 КОНТРОЛЬ ПОЛУЧЕННЫХ ЗНАНИЙ

1. Какие изменения эпидемиологических показателей туберкулеза произошли в мире?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа
	Заболееваемость и смертность от туберкулеза в мире ежегодно снижается.	
	Заболееваемость и смертность от туберкулеза в мире ежегодно растет.	
	Заболееваемость и смертность от туберкулеза в мире ежегодно снижается, но растет число больных с лекарственной устойчивостью микобактерий.	+
	Эпидемические показатели туберкулеза в мире не меняются на протяжении последних десяти лет.	

2. Какая динамика показателя заболеваемости населения болезнями органов дыхания в РФ за последние годы?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа
	а) Заболеваемость болезнями органов дыхания в РФ стоит на первом месте и увеличивается ежегодно на 5-10%.	+
	б) Заболеваемость болезнями органов дыхания в РФ стоит на последнем месте и показатели стабильные.	
	в) Заболеваемость болезнями органов дыхания в РФ стоит на первом месте и показатель остается стабильным за последние годы.	
	г) Нет данных статистики по болезням органов дыхания в РФ.	

3. Какие основные методы диагностики заболеваний органов дыхания?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа
	а) Клинический метод.	
	б) Лабораторные методы диагностики.	
	в) Методы лучевой диагностики.	
	г) Методы функциональной диагностики.	
	д) Все перечисленные методы имеют значение.	+

4. Перечислите основные характеристики туберкулезного процесса:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа
	а) локализация и протяженность процесса;	
	б) фаза процесса;	
	в) бактериовыделение;	
	г) все перечисленное	+

5. Назовите клинические признаки, позволяющее заподозрить туберкулез:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа
	а) кашель и выделение мокроты, общая слабость, утомляемость, реже кровохаркание;	
	б) в анамнезе рецидивирующие пневмонии и/или тяжелая пневмония с затяжным течением и неполным клиническим выздоровлением (остаточный продолжительный кашель с мокротой);	
	в) наличие постоянных влажных хрипов над любым участком легких;	
	г) все вышеперечисленное.	+

6. Какие методы иммунодиагностики туберкулезной инфекции применяются в настоящее время:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа
	а) проба Манту с 2 ТЕ;	
	б) проба с Диаскинтестом (аллергеном туберкулезным рекомбинантным);	
	в) IGRA – тесты;	
	г) все перечисленные.	+

7. С какого возраста применяется проба с Диаскинтестом для скрининга туберкулезной инфекции в РФ?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа
	а) с 3 лет;	
	б) с 14 лет;	
	в) с 8 лет;	+
	г) с 1 года жизни.	

Учебное издание

Старшинова Анна Андреевна
Довгалюк Ирина Федоровна
Кудрявцев Игорь Владимирович
Маслянский Алексей Леонидович
Кудлай Дмитрий Анатольевич

ИММУНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Учебное пособие

Оператор электронной верстки – Мойченко Т.Н.

ISBN 978-5-6050478-5-8



Подписано в печать 20.02.2024 г.
Бумага офсетная 80 г/м². Усл. п. л. 15,59.
Тираж 1000 экз. Заказ № 2401.
Отпечатано в ООО «Версона».
660079, Красноярск, ул. А. Матросова, 30к.
Тел. 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru.