



Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза

А. А. АБИЛЬБАЕВА¹, А. С. ТАРАБАЕВА¹, И. М. ОХАС¹, Д. К. КУАШОВА¹, И. М. ХАЕРТЫНОВА²,
Э. А. ШУРАЛЕВ^{2,3,4}

¹Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Казань, РФ

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана», г. Казань, РФ

Цель исследования: выявить социально-демографические и клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с рецидивом туберкулеза.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-лабораторные данные 208 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в Национальном научном центре фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Оценка уровня антиген-специфической продукции IL-2 к антигену AlaDH *M. tuberculosis* проводилась с использованием тест-платформ Lionex GmbH (Германия) согласно инструкции производителя.

Для статистической обработки полученных данных использована программа SPSS 23.0. При оценке значимости различий в сравниваемых группах применен критерий хи-квадрат Пирсона. Логистический регрессионный анализ в двумерной и многомерной моделях проведен для идентификации факторов, ассоциированных с развитием рецидива туберкулеза.

Результаты. Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что мужской пол (OR = 2,086, 95%-ный ДИ 1,001-4,350, $p = 0,050$), лекарственная резистентность (OR = 4,910, 95%-ный ДИ 1,923-12,534, $p = 0,001$), фиброзно-кавернозная форма туберкулеза (OR = 6,362, 95%-ный ДИ 2,178-18,585, $p = 0,001$) и низкий уровень сенсibilизированных Т-клеток, отвечающих продукцией IL-2 в ответ на воздействие антигена AlaDH в IGRA *in vitro* (OR = 2,155, 95%-ный ДИ 1,060-4,379, $p = 0,034$), были статистически значимо связаны с рецидивом туберкулеза.

Ключевые слова: рецидив туберкулеза, факторы риска, фиброзно-кавернозный туберкулез, IL-2, AlaDH

Для цитирования: Абиляева А. А., Тарабаева А. С., Охас И. М., Куашова Д. К., Хаертынова И. М., Шуралев Э. А. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 30-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>

Factors Associated with Tuberculosis Relapses Development

A. A. ABILBAEVA¹, A. S. TARABAEVA¹, I. M. OKHAS¹, D. K. KUASHOVA¹, I. M. KHAERTYNOVA², E. A. SHURALEV^{2,3,4}

¹Kazakh National Medical University Named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

²Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

³Kazan Federal University, Kazan, Russia

⁴Kazan State Academy of Veterinary Medicine Named after N. E. Bauman, Kazan, Russia

The objective: to identify socio-demographic, clinical and laboratory factors associated with tuberculosis recurrence.

Subjects and Methods. Clinical and laboratory data of 208 TB patients treated at the National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan were analyzed.

IL-2 to the AlaDH was assessed using test platforms Lionex GmbH (Germany) according to the manufacturer's instructions.

SPSS 23.0 software was used for statistical processing of obtained data. To assess the significance of differences in groups, the Pearson Chi-Square test was used.

To determine the factors associated with of the tuberculosis relapse, a multiple binary logistic regression analysis was carried out.

Results. Multivariate logistic regression analysis confirmed that male gender (OR = 2.086, 95% CI 1.001-4.350, $p = 0.050$), drug resistance (OR = 4.910, 95% CI 1.923-12.534, $p = 0.001$), fibrosis cavernous tuberculosis (OR = 6.362, 95% CI 2.178-18.585, $p = 0.001$) and low level of sensitized T cells that synthesize IL-2 in response to exposure to the AlaDH antigen in IGRA *in vitro* (OR = 2.155, 95% CI 1.060-4.379, $p = 0.034$) were significantly associated with tuberculosis recurrence.

Key words: tuberculosis relapse, risk factors, fibrous-cavernous tuberculosis, IL-2, AlaDH

For citations: Abilbaeva A. A., Tarabaeva A. S., Okhas I. M., Kuashova D. K., Khaertynova I. M., Shuralev E. A. Factors associated with tuberculosis relapses development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 30-36 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>

Для корреспонденции:

Абиляева Арайлым Асылхановна
E-mail: arailym2686@gmail.com

Correspondence:

Araylym A. Abilbaeva
Email: arailym2686@gmail.com

Рецидивы туберкулеза (ТБ) – явление нередкое, поэтому ухудшают результаты программ по борьбе с ТБ.

Факторы, не зависящие от программ лечения ТБ, но предрасполагающие к рецидиву ТБ, включают гендерные различия, недоедание, сопутствующие заболевания, такие как диабет, почечная недостаточность и системные заболевания, иммуносупрессивные состояния, злоупотребление алкоголем или наркотиками, воздействие окружающей среды [10].

В последние годы исследуются цитокины, участвующие в патогенезе ТБ, в первую очередь для использования в диагностических тестах. В то же время интенсивность продукции цитокинов зависит как от особенностей иммунного реагирования хозяина, так и от патогенеза различных вариантов заболевания.

Цель исследования: выявить социально-демографические и клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с рецидивом ТБ.

Материалы и методы

Группа исследования

Проанализированы клинико-лабораторные данные 208 больных ТБ органов дыхания, находившихся на лечении в Национальном научном центре фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Эти больные были разделены на две группы: «новый случай» – 125 пациентов, «рецидив» – 83 пациента. Диагноз ТБ был у всех подтвержден молекулярно-генетическими (GeneXpert/Hain-test) и/или бактериологическими (Bactec) методами. Все исследования рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом Казахского национального медицинского университета.

Иммунологический метод, основанный на стимуляции Т-лимфоцитов

Для определения уровня антиген-специфической продукции проводили стимуляцию Т-клеток аналогично ранее описанным методикам [5, 6]. При этом использовали антиген AlaDH *M. tuberculosis* с последующей оценкой уровня высвобожденного цитокина ИЛ-2 иммуноферментным анализом, используя набор «HUMAN IL-2 ELISA» (Lionex GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистические методы

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS 23.0. При оценке значимости различий в сравниваемых группах применен критерий хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square). Также проведена бинарная логистическая регрессия для идентификации факторов, ассоциированных с развитием рецидива ТБ. В этом анализе рассчитаны нескорректированные и скорректированные отношения шансов (OR), а также 95%-ные доверительные интервалы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

1. Сравнительная характеристика больных из групп «новый случай» и «рецидив»

Клинические характеристики больных ТБ органов дыхания, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

«Отрицательный» и «положительный» результат по ИЛ-2 был определен в ранее проведенных нами исследованиях с помощью ROC-анализа, построением DOT-диаграммы и определением уровня порога отсека [1].

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов из групп «новый случай» и «рецидив»

Table 1. Clinical characteristics of patients from New Case Group and Relapse Group

Параметры	Новый случай (n = 125)	Рецидив (n = 83)	p
Демографические показатели			
Возраст (лет)			
18-29 лет	43 (34,4%)	23 (27,7%)	
30-40 лет	36 (28,8%)	23 (27,7%)	
41-60 лет	36 (28,8%)	32 (38,6%)	
Старше 60 лет	10 (8%)	5 (6%)	
Пол, абс. (%)			
Женщина	58 (46,4%)	24 (29%)	0,011477
Мужчина	67 (53,6%)	59 (71%)	
ИМТ, абс. (%)			
Нормальный	79 (63,2%)	49 (59%)	
Избыточный	31 (24,8%)	12 (14,5%)	
Недостаточный	15 (12%)	22 (26,5%)	0,008
Проживание, абс. (%)			
Город	80 (64%)	53 (63,9%)	0,98
Село	45 (36%)	30 (36,1%)	

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Параметры	Новый случай (n = 125)	Рецидив (n = 83)	p
ТБ-контакт, абс. (%)			
Есть	17 (13,6%)	18 (21,7%)	0,127
Нет	108 (86,4%)	65 (78,3%)	
Сопутствующие заболевания* абс. (%)			
Есть	29 (23,2%)	40 (48,1%)	0,000178
Нет	96 (76,8%)	43 (51,8%)	
Лекарственная резистентность, абс. (%)			
Лекарственно-чувствительный	56 (44,8%)	10 (12%)	< 0,0001
Лекарственно-резистентный	69 (55,2%)	73 (87,9%)	
Форма ТБ, абс. (%)			
Инфильтративный	67 (53,6%)	45 (54,2%)	< 0,0001
Фиброзно-кавернозный	8 (6,4%)	33 (39,7%)	
Другие формы**	50 (40%)	5 (6%)	
Концентрация продукции IL-2 к антигену AlaDH			
Положительный	71 (56,8%)	32 (38,5%)	0,009971
Отрицательный	54 (43,2%)	51 (61,4%)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

*Сопутствующие заболевания: аллергический дерматит, гепатиты, анемия, бронхиальная астма, сахарный диабет, хронический алкоголизм, хронический холецистит, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический пиелонефрит, болезнь Крона, ишемическая болезнь сердца, тугоухость, сальпингоофорит, склеродермия, ревматоидный артрит.

**Другие формы ТБ: плеврит, казеозная пневмония, эмпиема, диссеминированный ТБ, туберкулема

По возрастным характеристикам статистических различий в группах не отмечалось. В группе «рецидив» соотношение мужчин и женщин было 71 и 29% соответственно, в группе «новый случай» – 53,6 и 46,4% соответственно. Пациентов с недостаточной массой тела по сравнению с нормальным и избыточным ИМТ было значимо больше в группе «рецидив» ($p = 0,008$, χ^2). Сопутствующие заболевания в группе «новый случай» встречались у 23,2% больных, в группе «рецидив» – у 48,1% больных. В группе «рецидив» лекарственно-резистентный ТБ составил 87,9%. В группе «новый случай» инфильтративная форма ТБ легких встречалась в 8,3 раза чаще, чем фиброзно-кавернозная форма (53,6 и 6,4% соответственно, $p < 0,0001$), при этом в группе «рецидив» фиброзно-кавернозная форма встречалась уже у 39,7% больных, что свидетельствовало о позднем выявлении рецидива. По IL-2 отрицательный результат в группе «новый случай» встречался в 43,2%, а в группе «рецидив» – уже достигал 61,4% ($p = 0,0099$, χ^2).

2. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива ТБ

Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2.

Двумерная регрессия с оценкой нескорректированного отношения шансов показала, что мужской пол (OR = 2,1281; 95%-ный ДИ 1,179-3,8412; $p = 0,011$), недостаточный ИМТ (OR = 2,3646; 95%-ный ДИ 1,1205-4,9901; $p = 0,022$), сопут-

ствующие заболевания (OR = 3,0794; 95%-ный ДИ 1,693-5,601; $p = 0,0002$), лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза (МБТ) (OR = 5,9246; 95%-ный ДИ 2,8013-12,5304; $p < 0,0001$), фиброзно-кавернозная форма ТБ (OR = 0,1628; 95%-ный ДИ 0,0689-0,3847; $p < 0,0001$) и низкий уровень сенсibilизированных Т-клеток, отвечающих продукцией IL-2 в ответ на воздействие антигена AlaDH в IGRA *in vitro* (OR = 0,4772; 95%-ный ДИ 0,2709-0,8407; $p = 0,01$), были связаны с развитием рецидива ТБ.

В многомерную модель регрессии были включены все факторы риска, выявленные в двумерной логистической регрессии. Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что мужской пол (OR = 2,086; 95%-ный ДИ 1,001-4,350; $p = 0,050$), лекарственная резистентность МБТ (OR = 4,910; 95%-ный ДИ 1,923-12,534; $p = 0,001$), фиброзно-кавернозная форма ТБ (OR = 6,362; 95%-ный ДИ 2,178-18,585; $p = 0,001$) и низкий уровень сенсibilизированных Т-лимфоцитов, синтезирующие IL-2 в ответ на воздействие AlaDH в IGRA *in vitro* (OR = 2,155; 95%-ный ДИ 1,060-4,379; $p = 0,034$), были статистически значимо связаны с рецидивом ТБ.

Заключение

В нашем исследовании факторами, ассоциированными с развитием рецидива ТБ, являются: при-

Таблица 2. Регрессионный анализ факторов, ассоциированных с рецидивом ТБ

Table 2. Regression analysis of factors associated with tuberculosis recurrence

№	Факторы	Нескорректированное отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
		предварительный OR	p	уточненный OR	p
1	Пол	референс		референс	
	Женщины	референс		референс	
	Мужчины	2,1281 (1,179-3,8412)	0,011	2,086 (1,001-4,350)	0,050
2	Возраст	референс		референс	
	Старше 60 лет	референс		референс	
	18-29 лет	1,0698 (0,3264-3,5057)	0,9203	0,715 (0,149-3,431)	0,675
	30-40 лет	1,2778 (0,3871-4,218)	0,6891	0,901 (0,184-4,414)	0,898
	41-60 лет	1,7778 (0,5493-5,7533)	0,3322	1,584 (0,343-7,312)	0,555
3	ИМТ	референс		референс	
	Нормальный	референс		референс	
	Избыточный	0,6241 (0,2931-1,3288)	0,2191	0,372 (0,136-1,018)	0,054
	Недостаточный	2,3646 (1,1205-4,9901)	0,022	1,913 (0,756-4,840)	0,171
4	Проживание	референс		референс	
	Город	референс		референс	
	Село	1,0063 (0,5646-1,7934)	1	0,734 (0,353-1,528)	0,409
5	ТБ-контакт	референс		референс	
	Нет	референс		референс	
	Есть	1,7593 (0,8471-3,6536)	0,1269	1,523 (0,742-3,130)	0,252
6	Сопутствующие заболевания	референс		референс	
	Нет	референс		референс	
	Есть	3,0794 (1,693-5,601)	0,0002	1,909 (0,836-4,360)	0,125
7	Лекарственная резистентность ТБ	референс		референс	
	Лекарственно-чувствительный	референс		референс	
	Лекарственно-резистентный	5,9246 (2,8013-12,5304)	< 0,0001	4,910 (1,923-12,534)	0,001
8	Формы ТБ	референс		референс	
	Инфильтративный	референс		референс	
	Фиброзно-кавернозный	0,1628 (0,0689-0,3847)	< 0,0001	6,362 (2,178-18,585)	0,001
	Другие формы	6,7164 (2,4859-18,1463)	< 0,0001	0,383 (0,145-1,015)	0,054
9	Концентрация продукции IL-2 к антигену AlaDH	референс		референс	
	Положительный	референс		референс	
	Отрицательный	0,4772 (0,2709-0,8407)	0,01	2,155 (1,060-4,379)	0,034

надлежность к мужскому полу, наличие лекарственной устойчивости, кавернозная форма заболевания, а также снижение продукции антиген-специфического IL-2.

Следует отметить, что при идентификации рецидива ТБ мы пользовались клиническим определением и не проводили дифференциацию между реинфекцией и реактивацией, а также не разделяли ранний и поздний рецидив.

Наиболее значимым фактором, ассоциированным с рецидивом ТБ в нашем исследовании, была фиброзно-кавернозная форма заболевания, которая в 6,3 раза чаще встречалась при рецидиве. Это свидетельствует или о несвоевременном выявлении рецидива (чаще при позднем рецидиве), или о неправильном определении случаев излечения ТБ (чаще при раннем рецидиве), что особенно часто при сохранении полости распада на этот момент. Наши результаты согласуются с данными других ав-

торов [2, 3], которые расценивают наличие деструкции легочной ткани как фактор риска рецидива ТБ. Показано, что в очаге деструкции формируется локальная иммуносупрессия, вызванная увеличением T-регуляторных лимфоцитов [15].

Наряду с этим, в нашем исследовании выявлена значимая связь развития рецидива ТБ с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. Лекарственная устойчивость расценивается целым рядом исследователей как предиктор развития рецидива заболевания. Например, А. С. Аллилуев и др. (2020 г.) оценивают появление лекарственной устойчивости к таким препаратам, как канамицин/амикацин, капреомицин, левофлоксацин, этионамид/протионамид, ПАСК, как значимые факторы развития рецидива ТБ [2].

Также мы выявили, что мужской пол является фактором, ассоциированным с рецидивом заболевания. При этом преобладание мужчин наблюдается

среди пациентов в группе «новый случай» и становится более выраженным в группе «рецидив», это подтверждают и другие исследователи [12, 13]. В Глобальном отчете ВОЗ по ТБ (2021 г.) также указывается преобладание взрослых мужчин в общем числе заболевших в 2020 г. по сравнению с женщинами и детьми (56; 33; 11% всех случаев ТБ соответственно) [7]. Несомненными причинами преобладания мужчин среди заболевших ТБ считают курение, меньшую приверженность лечению, более частые социальные контакты, в том числе среди маргинальных слоев населения [9].

В нашем исследовании представлены результаты анализа связи уровня антиген-специфического IL-2 при рецидиве, в анализируемой литературе мы не нашли аналогов им. IL-2 является основным фактором роста Т-лимфоцитов, индуцирующим клональную пролиферацию эффекторных Th1, что приводит к оптимальному функционированию клеток адаптивного иммунитета и формированию памяти [8, 11].

В то же время при ожидаемой повышенной продукции этого цитокина при рецидиве ТБ в нашем исследовании выявлено ее снижение. Мы полагаем, что это связано с определенными особенностями иммунного реагирования на антигены *M. tuberculosis* при различных формах ТБ и особенностями формирования иммунной памяти.

К настоящему моменту накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о превалировании активности Th2-клеток при фиброзно-кавернозном ТБ [4, 14].

Таким образом, можно предположить, что совокупность характеристик ТБ, таких как фиброзно-кавернозная форма и лекарственно-резистентный ТБ, превалирующих при рецидиве заболевания, приводит к снижению продукции антиген-специфического IL-2, что позволяет рассматривать сниженную продукцию данного цитокина в качестве фактора, ассоциированного с рецидивом заболевания.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абиляева А. А., Тарабаева А. С., Битанова Э. Ж., Бектасов С. Ж., Хаертывнова И. М., Шуралев Э. А. Оценка эффективности экспериментальной тест-платформы на основе антигенспецифической IL-2-продуцирующей способности лимфоцитов в диагностике туберкулеза // Наука о жизни и здоровье. - 2019. - № 4. - С. 29-35. doi: 10.24411/1995-5871-2019-10046.
2. Аллилвев А. С., Филинюк О. В., Шнайдер Е. Е., Голубчиков П. Н., Амичба Д. Э. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 11. - С. 21-26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
3. Джумаев Р. Р., Бобоходжаев О. И., Сироджидинова У. Ю. К вопросу о причинах развития рецидивов туберкулеза легких // Вестник Авиценны. - 2015. - № 4 (65).
4. Ashenafi S., Aderaye G., Bekele A., Zewdie M., Aseffa G., Hoang A. T. N., Carow B., Habtamu M., Wijkander M., Rottenberg M., Aseffa A., Andersson J., Svensson M., Brighenti S. Progression of clinical tuberculosis is associated with a Th2 immune response signature in combination with elevated levels of SOCS3 // Clin. Immunol. - 2014. - Vol. 151. - P. 84-99. doi: 10.1016/j.clim.2014.01.010.
5. Della Bella C., Spinicci M., Alnawaisri H. F. M., Bartalesi F., Tapinassi S., Mencarini J., Benagiano M., Grassi A., D'Elios S., Troilo A., Abilbayeva A., Kuashova D., Bitanova E., Tarabayeva A., Shuralev E. A., Bartoloni A., D'Elios M. M. LIOFeronTB/LTBI: A novel and reliable test for LTBI and tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. - 2020. - Vol. 91. - P. 177-181. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.12.012.
6. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K., Tapinassi S., Troilo A., D'Elios S., Alnawaisri H., Shuralev E., Singh M., Bartoloni A., D'Elios M. M. Novel *M. tuberculosis* specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis // PLoS One. - 2018. - Vol. 13, Iss. 6. - P. e0197825. doi: 10.1371/journal.pone.0197825.
7. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>).
8. Hoyer K. K., Dooms H., Barron L., Abbas A. K. Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease // Immunol. Rev. - 2008. - № 226. - P. 19-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00697.x>.
9. Jiménez-Corona M. E., García-García L., DeRiemer K., Ferreyra-Reyes L., Bobadilla-del-Valle M., Cano-Arellano B. et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area // Thorax. - 2006. - Vol. 61, № 4. - P. 348-53. doi:10.1136/thx.2005.049452.

REFERENCES

1. Abilbaeva A.A., Tarabaeva A.S., Bitanova E.Zh., Bektasov S.Zh., Khaertynova I.M., Shuralev E.A. Evaluation of the effectiveness of the experimental test platform based on antigen-specific IL-2-producing ability of lymphocytes in the diagnosis of tuberculosis. *Nauka o Zhizni i Zdorovye*, 2019, no. 4, pp. 29-35. (In Russ.) doi: 10.24411/1995-5871-2019-10046.
2. Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnyder E.E., Golubchikov P.N., Amichba D.E. Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 21-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
3. Dzhumaev R.R., Bobokhodzhaev O.I., Sirodzhidinova U.Yu. To the question of the causes of pulmonary tuberculosis recurrence. *Vestnik Avitsenny*, 2015, no. 4 (65). (In Russ.)
4. Ashenafi S., Aderaye G., Bekele A., Zewdie M., Aseffa G., Hoang A.T.N., Carow B., Habtamu M., Wijkander M., Rottenberg M., Aseffa A., Andersson J., Svensson S., Brighenti S. Progression of clinical tuberculosis is associated with a Th2 immune response signature in combination with elevated levels of SOCS3. *Clin. Immunol.*, 2014, vol. 151, pp. 84-99. doi: 10.1016/j.clim.2014.01.010.
5. Della Bella C., Spinicci M., Alnawaisri H.F.M., Bartalesi F., Tapinassi S., Mencarini J., Benagiano M., Grassi A., D'Elios S., Troilo A., Abilbayeva A., Kuashova D., Bitanova E., Tarabayeva A., Shuralev E.A., Bartoloni A., D'Elios M.M. LIOFeronTB/LTBI: A novel and reliable test for LTBI and tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 91, pp. 177-181. doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.012.
6. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K., Tapinassi S., Troilo A., D'Elios S., Alnawaisri H., Shuralev E., Singh M., Bartoloni A., D'Elios M.M. Novel *M. tuberculosis* specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis. *PLoS One*, 2018, vol. 13, iss. 6, pp. e0197825. doi: 10.1371/journal.pone.0197825.
7. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>).
8. Hoyer K.K., Dooms H., Barron L., Abbas A.K. Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease. *Immunol. Rev.*, 2008, no. 226, pp. 19-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00697.x>.
9. Jiménez-Corona M.E., García-García L., DeRiemer K., Ferreyra-Reyes L., Bobadilla-del-Valle M., Cano-Arellano B. et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax*, 2006, vol. 61, no. 4, pp. 348-53. doi:10.1136/thx.2005.049452.

10. Mirsaedi M., Sadikot R. T. Patients at high risk of tuberculosis recurrence // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2018. - № 7. - P. 1-6. doi:10.4103/ijmy.ijmy_164_17.
11. Raeber M. E., Zurbuchen Y., Impellizzeri D., Boyman O. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease // *Immun. Rev.* - 2018. - № 283. - P. 176-193. <https://doi.org/10.1111/imr.12644>.
12. Safwat T. M., Abdel Fattah E. B., Soliman A. G. Gender differences in pulmonary tuberculosis in Abbassia Chest Hospital // *Egypt J. Bronchol.* - 2019. - № 13. - P. 408-415. doi:https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_97_18.
13. Soomro J. A., Ghazi H. A. Factors associated with relapsed tuberculosis in males and females: a comparative study. *Tanaffos: Journal of Respiratory Disease, Thoracic Surgery, Intensive Care and Tuberculosis*. - 2009. - № 8. - P. 22-27.
14. Wang L., Cai Y., Cheng Q., Hu Y., Xiao H. Imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with pulmonary tuberculosis // *Chinese J. Tub. Respir.* - 2002. - Vol. 25, № 9. - P. 535-537. PMID: 12423561.
15. Welsh K. J., Risin S. A., Actor J. K., Hunter R. L. Immunopathology of postprimary tuberculosis: increased T-regulatory cells and DEC-205-Positive foamy macrophages in cavity lesions // *J. Immunol. Res.* - Vol. 2011. - Article ID 307631, 9 p., 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/307631>.
10. Mirsaedi M., Sadikot R.T. Patients at high risk of tuberculosis recurrence. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2018, no. 7, pp. 1-6. doi:10.4103/ijmy.ijmy_164_17.
11. Raeber M.E., Zurbuchen Y., Impellizzeri D., Boyman O. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease. *Immun. Rev.*, 2018, no. 283, pp. 176-193. <https://doi.org/10.1111/imr.12644>.
12. Safwat T.M., Abdel Fattah E.B., Soliman A.G. Gender differences in pulmonary tuberculosis in Abbassia Chest Hospital. *Egypt J. Bronchol.*, 2019, no. 13, pp. 408-415. doi:https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_97_18.
13. Soomro J.A., Ghazi H.A. Factors associated with relapsed tuberculosis in males and females: a comparative study. *Tanaffos: Journal of Respiratory Disease, Thoracic Surgery, Intensive Care and Tuberculosis*, 2009, no. 8, pp. 22-27.
14. Wang L., Cai Y., Cheng Q., Hu Y., Xiao H. Imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with pulmonary tuberculosis. *Chinese J. Tub. Respir.*, 2002, vol. 25, no. 9, pp. 535-537. PMID: 12423561.
15. Welsh K.J., Risin S.A., Actor J.K., Hunter R.L. Immunopathology of postprimary tuberculosis: increased T-regulatory cells and DEC-205-Positive foamy macrophages in cavity lesions. *J. Immunol. Res.*, vol. 2011, Article ID 307631, 9 p., 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/307631>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Казахский национальный медицинский университет
им. С. Д. Асфендиярова,
050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94.*

Абилбаева Арайлым Асылхановна
ассистент кафедры общей иммунологии НАО.
Тел.: +7 705 736-28-32.
E-mail: arailym2686@gmail.com

Тарабаева Анель Саидовна
доктор медицинских наук,
профессор кафедры общей иммунологии НАО.
Тел.: +7 701 204-20-95.
E-mail: tarabaeva60@mail.ru

Охас Инкар Мырзаханкызы
ассистент кафедры общей иммунологии.
Тел.: +7 777 229-06-64.
E-mail: ohas.i@kaznmu.kz

Куашова Динара Кудретиллаевна
лектор кафедры общей иммунологии.
Тел.: +7 775 871-60-88.
E-mail: kuashova.d@kaznmu.kz

Хаертынова Ильсияр Мансуровна
Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»,
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой инфекционных болезней.
420102, г. Казань, просп. Победы, д. 83.
Тел.: (843) 267-81-17.
E-mail: i.khaertynova@gmail.com

Шуралев Эдуард Аркадьевич
Казанский (Приволжский) федеральный университет,

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kazakh National Medical University Named
after S.D. Asfendiyarov,
94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan.*

Araylym A. Abilbaeva
Assistant of General Immunology Department.
Phone: +7 705 736-28-32.
Email: arailym2686@gmail.com

Anel S. Tarabaeva
Doctor of Medical Sciences,
Professor of General Immunology Department.
Phone: 10.2174-95
Email: tarabaeva60@mail.ru

Inkar M. Ohas
Assistant of General Immunology Department.
Phone: +7 777 229-06-64.
Email: ohas.i@kaznmu.kz

Dinara K. Kuashova
Lecturer of General Immunology Department.
Phone: +7 775 871-60-88.
E-mail: kuashova.d@kaznmu.kz

Ilsiyar M. Khaertynova
Kazan State Medical Academy –
Branch of Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Infectious Diseases Department.
83, Pobedy Ave., Kazan, 420102.
Phone: (843) 267-81-17.
Email: i.khaertynova@gmail.com

Eduard A. Shuralev
Kazan Federal University,

*кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры
прикладной экологии.
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
Тел.: +7 843 233-73-57.
E-mail: eduard.shuralev@mail.ru*

*Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor
of Applied Environment Protection Department.
18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008.
Phone: +7 843 233-73-57.
Email: eduard.shuralev@mail.ru*

Поступила 3.03.2022

Submitted as of 3.03.2022