

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

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 98

4
2020

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskinest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семехина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - N 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Качетков Я.А., Семехина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 98

4

2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ФГУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 98

4
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey V. SMERDIN

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

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

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

Том 98, № 4, 2020

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 30 апреля 2020 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

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

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

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

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

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

Volume 98, no. 4, 2020

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: April 30, 2020

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

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

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

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

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

ОБЗОР

- Новая коронавирусная инфекция
Веселова Е. И., Русских А. Е., Наминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Результаты моделирования показателей деятельности онкологической службы при внедрении инновационных технологий для терапии IV стадии рака легких
Стерликов С. А., Зеленова О. В., Абрамов С. И., Данилов В. М., Михайлова Ю. В., Голубев Н. А. 15

- Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна
Цеймах И. Я., Шойхет Я. Н., Цеймах А. Е. 24

- Пищевой статус и структура потребления макронутриентов у больных туберкулезом с различной лекарственной устойчивостью возбудителя
Пасечник О. А., Вильмс Е. А., Турчанинов Д. В., Ярусова И. В., Батищева Т. Л., Ситникова С. В. 32

- Проблема отказов от иммунодиагностики туберкулеза: результаты многоцентрового социологического исследования
Казыкина Т. Н., Стерликов С. А., Борисова Е. С., Грипеккина Н. В., Долженко Е. Н., Еленкина Ж. В., Козлова Л. В., Малиев Б. М., Фадеев П. А., Хоротэтто В. А. 40

- Рекомбинантный *in vitro* тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции
Еременко Е. П., Бородулина Е. А., Сергеева И. А., Нудлай Д. А., Бородулин Б. Е. 48

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Нижний Q-инфаркт миокарда левого желудочка у пациентки в раннем послеоперационном периоде после резекции легкого по поводу туберкулемы
Добин В. Л., Николаев А. Н., Архипочкина Н. А., Муравьева М. А., Крюкова Л. М. 53

ОБЗОР

- Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза
Шовкун Л. А., Нудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Нампос Е. Д. 58

REVIEW

Novel coronavirus infection

Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. 6

ORIGINAL ARTICLES

Results of simulation of performance indicators for the oncological service when introducing innovative technologies for treatment of stage IV lung cancer

Sterlikov S.A., Zelenova O.V., Abramov S.I., Danilov V.M., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A. 15

The role of inflammation mechanisms in the development of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea

Tseymakh I.Ya., Shoykhet Ya.N., Tseymakh A.E. 24

Nutritional status and structure of macronutrient consumption in tuberculosis patients with different drug resistance profiles

Pasechnik O.A., Vilms E.A., Turchaninov D.V., Yarusova I.V., Batischeva T.L., Sitnikova S.V. 32

The problem of refusal from immunodiagnosis of tuberculosis: results of a multi-center sociological study

Kazykina T.N., Sterlikov S.A., Borisova E.S., Gripekina N.V., Dolzhenko E.N., Elenkina Zh.V., Kozlova L.V., Maliev B.M., Fadeev P.A., Khorotetto V.A. 40

Recombinant *in vitro* test T-SPOT.TB as a screening method for early diagnosis of tuberculosis infection

Eremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E. 48

CLINICAL CASE

Q-wave myocardial infarction of lower left ventricular in a female patient in the early postoperative period after lung resection due to tuberculoma

Dobin V.L., Nikolaev A.N., Arkhipochkina N.A., Muravieva M.A., Kryukova L.M. 53

REVIEW

Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment

Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. 58



Новая коронавирусная инфекция

Е. И. ВЕСЕЛОВА, А. Е. РУССКИХ, Г. Д. КАМИНСКИЙ, О. В. ЛОВАЧЕВА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре проанализировано 59 источников литературы, в которых отражены известные на данный момент аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболевания COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: заболевание COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, этиология, патогенез, диагностика, лечение

Для цитирования: Веселова Е. И., Русских А. Е., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Новая коронавирусная инфекция // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>

Novel coronavirus infection

E. I. VESELOVA, A. E. RUSSKIKH, G. D. KAMINSKIY, O. V. LOVACHEVA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

АБСТРАКТ

The article presents the review of 59 publications describing the aspects of etiology, pathogenesis, diagnostics, and treatment of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 coronavirus.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment

For citations: Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 6-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>

Для корреспонденции:

Веселова Елена Игоревна
E-mail: drveselovae@mail.ru

Correspondence:

Elena I. Veselova
Email: drveselovae@mail.ru

Этиология и патогенез

Новый вирус SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом и относится к семейству коронавирусов. Жизненный цикл вируса протекает без стадии синтеза ДНК, репликация генетического материала происходит при помощи фермента РНК-зависимой РНК-полимеразы. На основе молекулярного анализа есть предположение, что новый коронавирус, поражающий человека, произошел от коронавируса летучих мышей в результате пассивации в промежуточных хозяевах [31].

Генетически коронавирусы классифицируются на четыре основных рода. Коронавирусы, которые могут заражать человека, относятся к двум родам: альфа-коронавирусы (HCoV-NL63 и HCoV-229E) и бета-коронавирусы (HCoV-OC43, HCoV-NKU1, коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), коронавирус с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV) и новый коронавирус SARS-CoV-2) [45].

Геном коронавирусов включает в себя в среднем 6-11 открытых рамок считывания (ОРС) – участков РНК, кодирующих белки. Геном SARS-CoV-2 имеет 14 ОРС, кодирующих 27 белков [45]. Дополнительные ОРС могут служить матрицей для синтеза большего числа вспомогательных белков, которые модулируют вирусную репликацию и иммунный ответ хозяина. Модификация РНК может также способствовать вирусному выживанию и иммунному

уклонению в инфицированных тканях, поскольку известно, что иммунная система менее чувствительна к РНК с нуклеозидной модификацией [22]. Новый коронавирус наиболее близок к SARS-CoV и к SARS-подобным коронавирусам у летучих мышей. При этом ряд исследователей допускают, что штаммы SARS-CoV-2 могут приобретать новые признаки, такие как вирулентность и невосприимчивость к лекарственным препаратам, непосредственно от других штаммов возбудителя при одновременном их попадании в клетку, в этом случае адаптируемость SARS-CoV-2 к иммунной системе человека может значительно усиливаться [27, 51].

Филогенетический анализ 160 полных геномов SARS-CoV-2 выявил три центральных варианта коронавируса – А, В и С, отличающихся аминокислотными изменениями. Типы А и С часто встречаются за пределами Восточной Азии, у европейцев и американцев. Тип В является наиболее распространенным в Восточной Азии, но его предковый геном, по-видимому, не распространился за пределы Восточной Азии по иммунологической или экологической причине [15].

На уровне аминокислотных последовательностей SARS-CoV-2 похож на SARS-CoV, но его поверхностный гликопротеин (S) имеет четыре новых вставки, которых нет у SARS-CoV. При этом последовательность кодирования этих вставок сохраняется у всех изученных изолятов нового возбудителя, что свидетельствует о важности приобретения этих

вставок для повышения выживаемости и инфекционности возбудителя [28]. Два из шести неструктурных белков NS7b и NS8, влияющих на передачу сигналов иммунного ответа, также общие, но имеют неодинаковое строение [13]. Есть различия и в количестве вспомогательных белков, некоторые из них у SARS-CoV-2 имеют иное число аминокислот [45].

Предполагаемым рецептором для вируса в организме человека является ангиотензинпревращающий рецептор II типа (ACE2) [38]. Этот рецептор экспрессируется на поверхности небольшой популяции альвеолярных клеток типа II [58]. Количество рецепторов ACE2 в легких невелико и может колебаться в зависимости от генетической предрасположенности, сопутствующих заболеваний и приема определенных препаратов. Помимо легких, экспрессия ACE2 имеет место в эпителиальных клетках пищевода, холангиоцитах печени в клетках кишечника, эпителии проксимальных канальцев почек, сердце [4, 14, 29], что может быть связано с возможностью вируса поражать различные органы.

Поступление коронавируса в клетки зависит от связывания его с клеточными рецепторами человека и от презентации S-белка протеазами клетки хозяина. SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для входа, а сериновую протеазу TMPRSS2 – для презентации S-белка. Учитывая слабую экспрессию ACE2 в легком (основной орган-мишень коронавирусов), есть предположение, что возможно существование корецепторов, облегчающих инфекцию SARS-CoV-2. Хорошо известно, что РНК-содержащие вирусы, как правило, имеют несколько рецепторов. Например, SARS-CoV имеет рецепторы ACE2, CD209 (специфичный для дендритных клеток ICAM-3-захватывающий неинтегрин 1), CLEC4G (C-type lectin domain family 4 member G) и CLEC4M (C-type lectin domain family 4 member M) [29].

Есть геномные и эволюционные свидетельства возникновения коронавируса (названного коронавирусом панголина), обнаруженного у мертвых малайских панголинов. Коронавирус панголина на 91,02 и 90,55% идентичен SARS-CoV-2 и коронавирусу летучих мышей (BatCoV RaTG13) соответственно на уровне всего генома. Пять ключевых аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии с человеческим ACE2, полностью совпадают у коронавируса панголина и SARS-CoV-2 [54]. Однако вставка из четырех аминокислотных остатков (–PRRA–), обнаруженная в составе S-белка, есть только у SARS-CoV-2. Биоинформационный анализ показал, что, благодаря этой аминокислотной вставке, S-белок SARS-CoV-2 демонстрирует уникальное расщепление фурина (–RRAR–), в отличие от SARS-CoV и всех других SARS-подобных коронавирусов. Фурин – это протеаза, повсеместно экспрессирующаяся в различных органах и тканях, включая головной мозг, легкие, желудочно-кишеч-

ный тракт, печень, поджелудочную железу и репродуктивные ткани. С участком расщепления фурина на белке S, вероятно, SARS-CoV-2 приобретает способность заражать органы или ткани, нечувствительные к другим коронавирусам, что приводит к системному поражению у человека и дает возможность передачи инфекции разнообразными путями. Это подтверждается данными о присутствии вируса SARS-CoV-2 в локусах, нехарактерных для других коронавирусов, например, таких как слизистая глаз [41].

Основным органом, который поражается при течении COVID-19, являются легкие. Существуют разные мнения по поводу патогенеза поражения легких. Часть исследователей считает, что ведущим в патогенезе является воздействие вируса на газообмен в легких путем связывания с порфирином. Транспорт кислорода к тканям и углекислого газа к легким осуществляется за счет гемоглобина. Гем состоит из иона железа и белка порфирина. В исследовании показано, что белок, кодируемый геном OPC8, и поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 могут связываться с порфирином. В то время как белки, кодируемые генами OPC1, OPC3 и OPC10, могут оказывать влияние на 1-бета-цепочку гемоглобина. Под воздействием вируса нарушается способность гемоглобина транспортировать кислород и углекислый газ, в связи с чем на фоне измененного газообмена развивается острое поражение легких [43].

Другая часть исследователей придерживается мнения, что в основе патогенеза COVID-19 лежит реакция иммунной системы человека. При заражении клетки вирусом SARS-CoV-2 РНК вируса реплицируется с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Полученное потомство вирионов выходит из зараженной клетки почкованием, приобретая новые оболочки за счет мембраны клетки хозяина. То есть SARS-CoV-2 заражает и захватывает клетки хозяина, но, в отличие от безоболочечных вирусов, не лизирует клетки и прямого повреждающего действия на инфицированные клетки не оказывает. А поражение легких связано с иммунной системой человека, которая атакует и убивает инфицированные вирусом клетки [3].

Исследование влияния вируса на иммунную систему показало, что общее количество Т-клеток снижается при течении инфекции. При этом Т-клетки от пациентов с COVID-19 имеют по сравнению со здоровыми людьми значительно более высокие уровни экспрессии маркеров PD-1 (мембранного белка, играющего роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток) и Tim-3 (трансмембранного протеина, являющегося специфическим маркером для Т-хелперов I типа и некоторых Т-цитотоксических лимфоцитов) [1, 10]. Известно, что увеличение экспрессии PD-1 приводит к стимуляции апоптоза (запрограммированной смерти клеток) антигенспецифичных Т-лимфоцитов в

Диагностика

лимфатических узлах, в то время как апоптоз регуляторных (ограничительных) Т-лимфоцитов, напротив, снижается. Повышенная экспрессия Tim-3 снижает активность Т-лимфоцитов, стимулируя апоптоз Т-хелперов I типа. При течении инфекции увеличение экспрессии PD-1 и Tim-3 на поверхности Т-клеток наблюдается по мере прогрессии от продромальной стадии до стадии клинических проявлений. По-видимому, важными факторами патогенеза COVID-19 являются снижение активности и истощение Т-клеток [10].

Также важным в патогенезе COVID-19 является динамика содержания цитокинов. В исследованиях было показано, что в сыворотке крови при течении COVID-19 отмечается повышение концентрации интерлейкина-1-бета, что может свидетельствовать об активации процесса пироптоза, программируемой гибели клеток как защитного механизма врожденного иммунитета, ограничивающей размножение внутриклеточных патогенов [49]. Хотя у пациентов с COVID-19 отмечались и лейкопения, и лимфопения, преимущественно снижалось количество лимфоцитов. Таким образом, воздействие на лимфоцитарное звено происходит путем активации механизмов как врожденного, так и специфического иммунитета [55].

Исследования показали, что у больных с тяжелым течением COVID-19, находящихся в отделении интенсивной терапии, наблюдается повышение уровня цитокинов (интерлейкинов 2, 7, 10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцибельного белка, моноцитарного хемоаттрактантного белка, макрофагального воспалительного белка-1, фактора некроза опухоли) более значительное, чем у пациентов с менее тяжелым течением заболевания. В другом исследовании отмечалось значительное повышение уровня интерлейкина-6 у невыживших пациентов по сравнению с выжившими [55].

Кроме того, одним из ключевых моментов патогенеза COVID-19 является воздействие на систему свертывания крови. На момент поступления в стационар у невыживших пациентов определялись значимо более высокие уровни D-димера и продуктов распада фибрина, более длительное протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время по сравнению с выжившими пациентами ($p < 0,05$). У 71,4% погибших и 0,6% выживших пациентов изменения в системе гомеостаза соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [37]. В 8 из 10 летальных случаев в легких обнаруживались фибриновые тромбы в мелких легочных артериолах в зонах как поврежденной, так и более сохраненной легочной паренхимы. Эндотелиальный отек и большое количество легочных мегакариоцитов в легочных капиллярах являлись также показателями активации коагуляционного каскада [11].

Диагностика новой коронавирусной инфекции основана на структуре возбудителя и патогенезе заболевания.

Основным методом этиологической диагностики заболевания является исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) биологического материала (мазки из зева и носа, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, кал, кровь, отделяемое из глаз). ПЦР – золотой стандарт диагностики инфекционного агента, праймеры, необходимые для ПЦР-диагностики, были достаточно быстро получены после расшифровки последовательности генома РНК коронавируса [34]. При использовании метода ПЦР для детекции генетического материала SARS-CoV-2 идет выявление разных генов возбудителя: гена, кодирующего нуклеокапсидный белок N и некоторых генов ORF1, кодирующих неструктурные белки вируса [52]. При ПЦР-диагностике одновременно тестируется несколько праймеров, что значительно повышает чувствительность и специфичность исследования, однако это увеличивает длительность получения результатов и требует хорошо оснащенной лаборатории [34].

В условиях пандемии необходимо проведение исследований по месту оказания медицинской помощи. Разработаны тесты для детекции РНК вируса с использованием одноразовых замкнутых картриджей и методы на основе аналога полимеразной реакции – LAMP (loop-mediated isothermal amplification) петлевой изотермической амплификации, не требующей наличия амплификатора в лаборатории, что ускоряет получение результатов и удешевляет обследование [34].

Уровень вирусной нагрузки значительно отличается в разном диагностическом материале. В исследовании показано, что на первой неделе от момента начала заболевания количество РНК SARS-CoV-2 в диагностическом материале может колебаться от 10^2 до 10^{11} [26]. Максимальная концентрация вируса в диагностическом материале из дыхательных путей отмечается с 3-4-го до 5-6-го дня заболевания, в большем количестве РНК вируса обнаруживается в мазке из носа, чем в мазке из зева. У части пациентов вирус может определяться в кале. Во время заболевания количество РНК SARS-CoV-2 статистически значимо было выше в мокроте, чем в мазках из зева. У 80 пациентов с COVID-19 медиана вирусной нагрузки по мазку из зева и мокроты составила $7,99 \times 10^4$ и $7,52 \times 10^5$ соответственно. На фоне лечения вирусная нагрузка в биологическом материале снижается, при этом в мокроте может обнаруживаться возбудитель даже при отрицательном результате мазка из зева/носа. Описаны случаи положительного результата по мокроте при двух отрицательных результатах мазка из зева. Учитывая частое отсутствие мокроты у пациентов при выздоровлении, исследовали индуцированную

мокроту с положительным результатом [19, 23, 26, 42, 59]. Возможно выявление РНК вируса в крови. Так, в когорте из 57 пациентов у 6 анализ методом ПЦР был положительным, во всех 6 случаях отмечалось тяжелое течение заболевания, корреляция была значимой ($p = 0,0001$). Обследование пациентов с бессимптомными случаями или с незначительными клиническими проявлениями показало у них сопоставимый уровень вирусной нагрузки [8, 42]. Однозначного мнения о сроках выделения вируса в окружающую среду нет, в среднем период положительного результата методом ПЦР на SARS-CoV-2 составлял 7-14 дней, однако описаны случаи, когда после выписки из стационара на 5-13-й день был положительный результат [23]. Ретроспективный анализ данных 301 случая COVID-19 показал, что при наличии клинических проявлений заболевания средний период выделения РНК составлял 16 дней, а стойкая негативация биологического материала наступала в среднем к 20-му дню. При этом у пациентов от 65 лет и старше период выделения вируса в окружающую среду был дольше: 22 дня против 19 дней у пациентов младше 65 лет ($p = 0,015$) [46].

Таким образом, ПЦР-диагностика является методом, позволяющим не только установить диагноз, но и оценить динамику заболевания, решить вопрос о выздоровлении пациента. Эффективность ПЦР-диагностики зависит от сроков забора и вида диагностического материала [19, 26, 56, 59].

Помимо обнаружения генетического материала вируса, есть возможность определять антитела к возбудителю. Серологическая диагностика позволяет уточнить диагноз при поздних сроках обследования (после 5-7 сут заболевания). Исследование динамики антител классов А, М и G к SARS-CoV-2 методом ИФА показало, что медиана времени обнаружения антител IgM и IgA составила 5 дней, в то время как IgG обнаружены в среднем на 14-й день после появления симптомов, причем частота выявления антител составила 85,4; 92,7; 77,9% соответственно. В подтвержденных и вероятных случаях положительные результаты обнаружения IgM-антител составили 75,6 и 93,1% соответственно [18]. В другом исследовании при анализе 55 случаев заболевания медиана времени сероконверсии для суммарных антител, IgM, IgG к SARS-CoV-2 – 11, 12 и 14-й дни соответственно. Антитела появлялись к концу первой недели с момента начала заболевания с дальнейшим значительным нарастанием титра к 15-му дню болезни, тогда как частота обнаружения РНК SARS-CoV-2 в диагностическом материале снижалась: с 66,7% (58/87) в образцах, собранных до 7-го дня, до 45,5% (25/55) – в образцах, собранных с 15-го по 39-й день [56].

Подтверждение диагноза было более эффективным при комплексном обследовании, включающем ПЦР и серологическую диагностику после 5-го дня от момента появления симптомов. Комбинирование выявления РНК и антител значительно улучши-

ло чувствительность диагностики для COVID-19 ($p < 0,001$) даже в раннюю фазу заболевания ($p = 0,007$) [18, 56].

Перспективным методом диагностики является обнаружение белков вируса в биологическом материале. В настоящее время разрабатываются тесты на основе применения моноклональных антител, которые позволят определять антигены вируса, уже синтезированы моноклональные антитела к нуклеокапсидному белку и поверхностному гликопротеину [34].

В обязательный диагностический алгоритм COVID-19 входит компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), позволяющая выявить типичные изменения в легких даже при отрицательных результатах лабораторной диагностики [21].

Ретроспективный анализ результатов КТ ОГК 101 пациента с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, показал, что типичными проявлениями были: затемнения по типу матового стекла (86,1%) или комбинация этих затемнений с консолидацией (64,4%), расширение сосудов в очаге поражения (71,3%) и тракционные бронхоэктазы (52,5%). Изменения в легких чаще имели периферическое распределение (87,1%) и были двусторонними (82,2%), мультифокальными (54,5%) с преобладающей локализацией в нижних отделах легких (54,5%) [57].

Динамика изменений КТ ОГК анализировалась у 21 пациента без тяжелых респираторных нарушений и потребности в дополнительном кислороде. Максимальное поражение легких отмечалось примерно через 10 дней от момента появления начальных симптомов ($p < 0,001$). Выявлены 4 стадии изменений на КТ ОГК: 1-я стадия (0-4 дня) – затемнение по типу матового стекла; 2-я стадия (5-8 дней) – увеличение площади поражения при сохранении характера поражения; 3-я стадия (9-13 дней) – консолидация; 4-я стадия (≥ 14 дней) – постепенное разрешение консолидации [25].

При ведении пациентов с COVID-19 также важен мониторинг различных лабораторных показателей для определения тяжести течения заболевания, тактики ведения пациента и эффективности проводимого лечения. Повышение уровня С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и уровня лактатдегидрогеназы имело значительную положительную корреляцию с тяжестью пневмонии, выявленной на КТ [47]. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, повышение уровня Д-димера и лимфоцитопения коррелировали с тяжелым течением заболевания, снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, особенно у пациентов старше 65 лет и/или с сопутствующими заболеваниями, требовало лечения в палатах интенсивной терапии. При этом имелась обратная корреляция между количеством Т-клеток и концентрацией IL-6, IL-10 и TNF- α в крови, причем у пациентов в период выздоровления наблюдалось снижение concentra-

ций IL-6, IL-10 и TNF- α на фоне восстановления количества Т-клеток [37, 55].

Лечение COVID-19

Этиотропное воздействие

COVID-19 является заболеванием, развитие которого обусловлено новым вирусным патогеном SARS-CoV-2. Препаратов для лечения заболевания с доказанной эффективностью пока нет. Однако на основании структуры вируса и имеющихся данных па патогенезу заболевания предложены группы препаратов, которые могут быть эффективными для лечения.

Первая группа – это препараты, которые могут препятствовать проникновению вируса в клетку. К ней относятся противомалярийные препараты хлорохин, гидроксихлорохин, обладающие умеренным иммуносупрессивным действием. Исследования, проведенные на культуре клеток, показали, что хлорохин и гидроксихлорохин блокируют слияние вируса с клеткой. На моделях с разными концентрациями препаратов в легочной жидкости было установлено, что гидроксихлорохин обладает большей способностью ингибировать SARS-CoV-2 *in vitro*, чем хлорохин [9, 50].

Применение хлорохина показало свою эффективность у пациентов с COVID-19 [40]. Есть данные, что применение гидроксихлорохина, особенно в комбинации с азитромицином, также эффективно. Практически у всех пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания отмечалось клиническое улучшение с быстрым снижением вирусной нагрузки в носоглотке: на 7-й день она была отрицательной у 83% пациентов, а на 8-й – у 93%. Анализы на вирусные культуры из респираторных проб пациентов на 5-й день были отрицательными у 97,5% пациентов. Пациенты могли быть быстро выписаны из стационара со средней продолжительностью пребывания на койке в течение 5 дней [16, 17].

Есть предположение, что растворимый ACE2 (rACE2) препятствует проникновению вируса в клетку. rACE2, являясь внеклеточной областью рецептора ACE2, может связываться с поверхностным гликопротеином SARS-CoV-2 и предотвращать заражение вирусом клеток легких. Комбинация rACE2 с циклодестрином, веществом, используемым для повышения гидрофильности препарата, позволит улучшить растворимость rACE2 в воде и применять его в виде ингаляций, глазных капель, капель в нос [36].

Также предложен препарат барицитиниб, селективный и обратимый ингибитор янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2), который, блокируя регулятор эндоцитоза AT2-ассоциированную протеинкиназу 1 (AAK1), препятствует проникновению SARS-CoV-2 в клетки легких [30, 35].

Основываясь на данных, что SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для проникновения в клетку

и сериновую протеазу TMPRSS2 для презентирования своего поверхностного гликопротеина, был проведен эксперимент на культуре человеческих клеток. Ингибитор TMPRSS2 камостата мезилат, одобренный для клинического использования при лечении некоторых видов рака в Японии, заблокировал проникновение вируса в клетку и теперь может рассматриваться как кандидатный препарат для лечения COVID-19. Можно блокировать проникновение SARS-CoV-2 в клетку хозяина при использовании сыворотки крови от пациентов, уже перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV, вирусом, схожим с SARS-CoV-2 [20]. Кроме того, есть данные о применении у небольшой группы пациентов плазмы реконвалесцентов COVID-19, эффективность пока оценить сложно ввиду малой выборки [33].

Вторая группа – препараты, препятствующие репликации вируса путем влияния на РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2: ремдесивир, фавипиравир, рибавирин, софосбувир.

Ремдесивир – экспериментальный препарат, разработанный для лечения геморрагической лихорадки Эбола и представляющий собой монофосфоромидатное нуклеозидное пролекарство, которое в организме метаболизируется в свою фармакологически активную форму. Фавипиравир – противовирусный препарат широкого спектра действия, изначально разработанный как лекарство против гриппа. Препараты нарушают работу РНК-зависимой РНК-полимеразы, тем самым препятствуя репликации вируса. Исследования на культуре клеток показали, что большую эффективность продемонстрировал ремдесивир [40]. Ранее эффективность ремдесивира против другого коронавируса этого же рода MERS-CoV продемонстрирована на модели макаки-резуса [44]. Опубликованы клинические случаи эффективного применения ремдесивира лечения пациентов в Китае и США [7].

Результаты компьютерного моделирования свидетельствуют о влиянии на РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2 двух препаратов, применяемых для лечения вирусного гепатита С: софосбувира и рибавирина. В эксперименте на культуре клеток продемонстрировано влияние рибавирина на SARS-CoV-2 [12].

Третья группа – препараты, воздействующие на белки вируса: ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (лопинавир, бустированный риновирусом, нелфинавир), пептидомиметические α -кетоамиды.

На основе компьютерного моделирования действия ингибиторов протеазы ВИЧ против SARS-CoV-2 связаны с воздействием на основную протеазу SARS-CoV-2. В эксперименте на культуре клеток нелфинавир при более низких концентрациях, чем лопинавир, подавлял репликацию SARS-CoV-2 [48]. Применение у пациентов лопинавира/ритонавира однозначных результатов не

демонстрирует: при легком и среднетяжелом течении заболевания отмечался положительный клинический эффект (описано 135 случаев в Китае, все с положительной динамикой), однако назначение пациентам с тяжелым течением значимого эффекта не дало [6, 39].

Пептидомиметические α -кетоамиды, производные убенимекса, препарата для комбинированной терапии острого нелимфоцитарного лейкоза у взрослых, могут также блокировать основную протеазу Nsp5 коронавируса SARS-CoV и SARS-CoV-2 [53].

В источниках литературы описаны противовоспалительные препараты, которые могут влиять на SARS-CoV-2: инвермектин и нитазоксанид. Механизм действия препаратов не ясен. Однако применение их *in vitro* приводило к снижению вирусной нагрузки. В частности, через 2 ч после заражения SARS-CoV-2 применение инвермектина вызывало ~ 5000-кратное снижение вирусной РНК в течение 48 ч [5, 40].

Для лечения предлагается также использование дефероксамина мезилата, который, связывая ионы трехвалентного железа, по-видимому, может нарушать использование его в метаболизме SARS-CoV-2 [32].

Воздействие на патогенез заболевания

Когда иммунная система чрезмерно активируется в попытке уничтожить вирус, ключевым фактором лечения пациентов может быть применение препаратов, ингибирующих избыточный выброс цитокинов. Применение тоцилизумаба (ингибитор ИЛ-6) или анакинры (антагонист рецепторов ИЛ-1) может быть эффективным. Основная проблема в том, что биологические агенты, нацеленные

на провоспалительные цитокины, могут ингибировать только определенный воспалительный фактор и могут быть не очень эффективны в подавлении цитокинового шторма при COVID-19. Согласно данным литературы, у пациентов с тяжелым течением заболевания обычно наблюдается резкое ухудшение через 1-2 нед. после первых симптомов болезни, и быстрое начало противовоспалительной терапии в этот чрезвычайно короткий промежуток времени, вероятно, приведет к благоприятному ответу на лечение [55].

В исследованиях приведены данные о высокой эффективности ранней антикоагулянтной терапии препаратами низкомолекулярного гепарина и введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при тяжелом и критическом течении заболевания. ВВИГ и антикоагулянтная терапия должны быть назначены как можно раньше при значительном снижении количества Т- и В-лимфоцитов и повышении уровня интерлейкина-6, Д-димера [24, 55].

Изучается эффективность применения сурфактанта KL4 для лечения респираторного дистресс-синдрома. Вирус SARS-CoV-2, заражая клетки, несущие на своей поверхности рецептор ACE2 и производящие легочный сурфактант, может приводить к снижению уровня функционального сурфактанта. Доклинические и клинические данные показывают, что заместительная терапия сурфактантами имеет потенциал для улучшения функции легких, оксигенации, комплаентности легких и уменьшения легочного воспаления [2].

По препаратам, предлагаемым для лечения COVID-19, проводятся многочисленные клинические исследования.

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. Арсеньев А. Новые рычаги опухолевого сопротивления: Lag-3, Tim-3, TIGIT. 2019. <https://medach.pro/post/1831>.
2. Электронный ресурс. – <http://windtreex.investorroom.com/2020-03-24-Windtree-to-Pursue-Clinical-Study-of-Lung-Injury-Treatment-in-COVID-19-Patients-with-its-KL4-Surfactant-Therapy>.
3. Abdulmir A. S., Hafidh R. R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children // *Electron. J. Gen. Med.* – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. em202.
4. Benetti E. et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. – medRxiv. 03.04.2020.
5. Caly L., Druce J.D., Catton M. G., Jans D. A., Wagstaff K. M. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro // *Antiviral Research.* – 2020.
6. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // *New Engl. J. Med.* – 2020.
7. Cao Y. C., Deng Q. X., Dai S. X. Remdesivir for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Causing COVID-19: An Evaluation of the Evidence // *Travel. Med. Infect. Dis.* – 2020. – Apr 2; 101647.

REFERENCES

1. Arseniev A. *Novye ryuchagi opukholevogo soprotivleniya: Lag-3, Tim-3, TIGIT.* [New tools for tumor suppression: Lag-3, Tim-3, TIGIT]. 2019. <https://medach.pro/post/1831>.
2. (Epub.), <http://windtreex.investorroom.com/2020-03-24-Windtree-to-Pursue-Clinical-Study-of-Lung-Injury-Treatment-in-COVID-19-Patients-with-its-KL4-Surfactant-Therapy>.
3. Abdulmir A.S., Hafidh R.R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 Infections among healthy adults, elderly and children. *Electron. J. Gen. Med.*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. em202.
4. Benetti E. et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. medRxiv, 03.04.2020.
5. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 2020.
6. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *New Engl. J. Med.*, 2020.
7. Cao Y.C., Deng Q.X., Dai S.X. Remdesivir for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Causing COVID-19: An Evaluation of the Evidence. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2020, Apr 2; 101647.

8. Chen W, Lan Y, Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV Viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity // *Emerg. Microbes. Infect.* - 2020. - Vol. 9, № 1. - P. 469-473.
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 // *J. Crit. Care.* - 03.2020.
10. Diao B, Wang C., Tan Y., Chen X. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020.
11. Dolnikoff M., Duarte-Neto A. N., de Almeida Monteiro R. A., Ferraz da Silva L. F. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14844>.
12. Elfiky A. A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19 // *Life Sci.* - 2020.
13. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV // *Infect. Genet. Evol.* - 2020.
14. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet.* - 11.03.2020.
15. Forster P, Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. - *PNAS* 08.04.2020.
16. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19. 2020. <https://www.dailykos.com/stories/2020/3/24/1930716/-Gautret-et-al-2020-Hydroxychloroquine-and-azithromycin-as-a-treatment-of-COVID-19>.
17. Gautret P, Lagier J. C., Parola P, Hoang V. T. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study // *Travel. Med. Infect. Dis.* - 2020. - Apr 11:101663.
18. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M. Profiling early humoral response to diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* - 2020. - 21.03.2020. pii: ciaa310.
19. Han H., Luo Q., Mo F., Long L., Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients // *Lancet Infect. Dis.* - 12.03.2020. pii: S1473-3099(20)30174-2.
20. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. - *Cell.* 2020.
21. Huang P. et al. Use of Chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 Novel Coronavirus but high clinical suspicion // *Radiology.* - 12.02.2020.
22. Kim D., Lee J. Y., Yang J. S., Kim J. W., Kim V. N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. - *bioRxiv.* 15.03.2020.
23. Lan L., Xu D., Ye G., Xia C et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19 // *JAMA.* - 27.02.20.
24. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection - a review of immune changes in patients with viral pneumonia // *Emerg. Microbes Infect.* - 2020. - Mar 20. - P. 1-14.
25. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S. et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia // *Radiology.* - 2020.
26. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L. M., Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples // *Lancet.* - 24.02.2020.
27. Paraskevis D. et al. Full-genome evolutionary analysis of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event // *Infect. Genet. Evol.* - 28.01.2020.
28. Pradhan P. et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. - *bioRxiv.* 30.01.2020.
29. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 18.03.2020.
30. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // *Lancet.* - Vol. 395(10223). - 2020.
31. Salata C., Calistri A., Parolin C., Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases // *Pathog. Dis.* - 2019. Dec. - Vol. 77, № 9.
32. Shakiba Y. Application of desferal to treat COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333550?cond=COVID-19&draw=2&rank=1>.
33. Shen C. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma // *JAMA.* - 2020.
8. Chen W, Lan Y, Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV Viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 469-473.
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care.* 03.2020.
10. Diao B, Wang C., Tan Y., Chen X. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020.
11. Dolnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., Ferraz da Silva L.F. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14844>.
12. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.*, 2020.
13. Fahmi M., Kubota Y., Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infect. Genet. Evol.*, 2020.
14. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet.* 11.03.2020.
15. Forster P, Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *PNAS*, 08.04.2020.
16. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19. 2020. <https://www.dailykos.com/stories/2020/3/24/1930716/-Gautret-et-al-2020-Hydroxychloroquine-and-azithromycin-as-a-treatment-of-COVID-19>.
17. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2020, Apr 11:101663.
18. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M. Profiling early humoral response to diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.*, 2020, 21.03.2020. pii: ciaa310.
19. Han H., Luo Q., Mo F., Long L., Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *Lancet Infect. Dis.*, 12.03.2020. pii: S1473-3099(20)30174-2.
20. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020.
21. Huang P. et al. Use of Chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 Novel Coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*, 12.02.2020.
22. Kim D., Lee J.Y., Yang J.S., Kim J.W., Kim V.N., Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *bioRxiv*, 15.03.2020.
23. Lan L., Xu D., Ye G., Xia C et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA*, 27.02.20.
24. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection - a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Mar 20, pp. 1-14.
25. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S. et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*, 2020.
26. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L. M., Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet*, 24.02.2020.
27. Paraskevis D. et al. Full-genome evolutionary analysis of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect. Genet. Evol.*, 28.01.2020.
28. Pradhan P. et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. *bioRxiv*, 30.01.2020.
29. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 18.03.2020.
30. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, vol. 395(10223), 2020.
31. Salata C., Calistri A., Parolin C., Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog. Dis.*, 2019, Dec., vol. 77, no. 9.
32. Shakiba Y. Application of desferal to treat COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333550?cond=COVID-19&draw=2&rank=1>.
33. Shen C. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*, 2020.

34. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic // *Nat. Biotechnol.* - 2020. - Mar 23.
35. Stebbing J. et al. COVID-19: Combining antiviral and anti-inflammatory treatments // *Lancet Infect. Dis.* - 2020.
36. Sun P, Lu X., Xu C., Wang Y., Sun W., Xi J. CD-sACE2 inclusion compounds: an effective treatment for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) // *J. Med. Virol.* - 31.03.2020.
37. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 4. - P. 844-847.
38. Veljkovic V., Vergara-Alert J., Segalés J., Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the Novel Coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000 Research*. 31.01.2020.
39. Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast chongqing // *J. Med. Virol.* - 21.03.2020.
40. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Research*. - 04.02.2020.
41. Wang Q, Qiu Y, Li J.Y., Zhou Z.J. et al. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility // *Virol. Sin.* - 2020 Mar 20.
42. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens // *JAMA*. - 11.03.2020.
43. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. - *ChemRxiv*. 13.04.2020.
44. Wit E., Feldmann F., Cronin J., Jordan R. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection // *PNAS*. - 24.03.2020. - Vol. 117, № 12. - P. 6771-6776.
45. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X. et al. Genome composition and divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) originating in China // *Cell. Host. Microbe*. - 07.02.20.
46. Xiao A. T., Tong Y. X., Gao C., Zhu L. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: a descriptive study // *J. Clin. Virol.* - 2020. - Apr 11.
47. Xiong Y. et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes // *Invest. Radiol.* - 2020. - *AJR Am. J. Roentgenol.* - 2020.
48. Yamamoto N., Matsuyama S., Hoshino T., Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. - *bioRxiv*. 2020.
49. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection // *SSRN*: <https://ssrn.com/abstract=3527420>, 29.01.2020.
50. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Clin. Infect. Dis.* - 2020.
51. Yi H. 2019 novel coronavirus is undergoing active recombination // *Clin. Infect. Dis.* - 2020.
52. Yu F., Yan L., Wang N., Yang S. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients // *Clin. Infect. Dis.* - 28.03.2020, pii: ciae345.
53. Zhang L., Lin D., Kusov Y., Nian Y. et al. Alpha-ketoamides as broad-spectrum inhibitors of coronavirus and enterovirus replication Structure-based design, synthesis, and activity assessment // *J. Med. Chem.* - 11.02.2020.
54. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak // *Curr. Biol.* - 13.03.2020.
55. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // *Clin. Immunology*. - 2020. - P. 108393.
56. Zhao J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. - 2020.
57. Zhao W., Zhong Z., Xie, Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study.
34. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat. Biotechnol.*, 2020, Mar 23.
35. Stebbing J. et al. COVID-19: Combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect. Dis.*, 2020.
36. Sun P, Lu X., Xu C., Wang Y., Sun W., Xi J. CD-sACE2 inclusion compounds: an effective treatment for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *J. Med. Virol.*, 31.03.2020.
37. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847.
38. Veljkovic V., Vergara-Alert J., Segalés J., Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the Novel Coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000 Research*, 31.01.2020.
39. Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast chongqing. *J. Med. Virol.*, 21.03.2020.
40. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 04.02.2020.
41. Wang Q, Qiu Y, Li J.Y., Zhou Z.J. et al. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. *Virol. Sin.*, 20.03.2020.
42. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 11.03.2020.
43. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*, 13.04.2020.
44. Wit E., Feldmann F., Cronin J., Jordan R. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS*, 24.03.2020. vol. 117, no. 12, pp. 6771-6776.
45. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X. et al. Genome composition and divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell. Host. Microbe*, 07.02.20.
46. Xiao A.T., Tong Y.X., Gao C., Zhu L. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: a descriptive study. *J. Clin. Virol.*, 2020, Apr 11.
47. Xiong Y. et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest. Radiol.*, 2020, *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2020.
48. Yamamoto N., Matsuyama S., Hoshino T., Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. *bioRxiv*, 2020.
49. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN*: <https://ssrn.com/abstract=3527420>, 29.01.2020.
50. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.*, 2020.
51. Yi H. 2019 novel coronavirus is undergoing active recombination. *Clin. Infect. Dis.*, 2020.
52. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 28.03.2020, pii: ciae345.
53. Zhang L, Lin D, Kusov Y, Nian Y. et al. Alpha-ketoamides as broad-spectrum inhibitors of coronavirus and enterovirus replication Structure-based design, synthesis, and activity assessment. *J. Med. Chem.*, 11.02.2020.
54. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr. Biol.*, 13.03.2020.
55. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin. Immunology*, 2020, pp. 108393.
56. Zhao J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. 2020.
57. Zhao W, Zhong Z, Xie, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study.

58. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. – bioRxiv. 26.01.2020.
59. Zou L., M. Sc. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients // *New Engl. J. Med.* – 20.02.20.
58. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv*, 26.01.2020.
59. Zou L., M. Sc. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New Engl. J. Med.*, 20.02.20.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.

Веселова Елена Игоревна

научный сотрудник отдела инфекционной патологии.
ORCID 0000-0003-4339-126X
E-mail: drveselovae@mail.ru

Русских Анастасия Евгеньевна

научный сотрудник.
E-mail: ana-lobach@yandex.ru

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
ORCID 0000-0002-3091-4677
E-mail olga.lovacheva@yandex.ru

Каминский Григорий Дмитриевич

доктор медицинских наук,
руководитель отдела инфекционной патологии.
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, первый заместитель директора.
ORCID 0000-0001-6596-9777
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
ORCID 0000-0002-0637-7955
E-mail: nmrc@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 688-41-85.

Elena I. Veselova

Researcher of Infectious Pathology Department.
ORCID 0000-0003-4339-126X
Email: drveselovae@mail.ru

Anastasia E. Russkikh

Researcher.
Email: ana-lobach@yandex.ru

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head Researcher.
ORCID 0000-0002-3091-4677
Email: olga.lovacheva@yandex.ru

Grigoriy D. Kaminskiy

Doctor of Medical Sciences,
Head of Infectious Pathology Department.
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director.
ORCID 0000-0001-6596-9777
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
ORCID 0000-0002-0637-7955
Email: nmrc@nmrc.ru

Поступила 18.04.2020

Submitted as of 18.04.2020



Результаты моделирования показателей деятельности онкологической службы при внедрении инновационных технологий для терапии IV стадии рака легких

С. А. СТЕРЛИКОВ¹, О. В. ЗЕЛЕНОВА¹, С. И. АБРАМОВ¹, В. М. ДАНИЛОВ², Ю. В. МИХАЙЛОВА¹, Н. А. ГОЛУБЕВ¹

¹ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

РЕЗЮМЕ

Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легких представляют серьезную медико-социальную проблему. Большинство случаев рака трахеи, бронхов, легкого выявляются в IV стадии, в связи с чем для повышения выживаемости пациентов предложена новая стратегия лечения, основанная на современных данных о мутагенезе и рецепторном статусе опухолевой клетки, имеющая персонализированный подход для каждого конкретного случая. Для принятия управленческих решений о внедрении инновационных лекарственных препаратов требуется прогноз ожидаемых результатов, выраженный в улучшении индикаторных показателей Государственной программы «Развитие здравоохранения». Установлено, что переход на новую стратегию химиотерапии рака легкого позволит снизить смертность от злокачественных новообразований на 1,2-0,7%, в том числе от рака легкого на 3,9%, а также одногодичную летальность на 3% для всех злокачественных новообразований, в том числе на 15% при раке легкого. При этом в течение 5 лет после внедрения новой стратегии лечения рака легких ожидается снижение индикатора «доля больных со злокачественными новообразованиями, состоящими на учете 5 лет и более», что связано с особенностями методики его расчета.

Ключевые слова: рак легкого, химиотерапия рака легкого, эффекты совершенствования химиотерапии злокачественных новообразований

Для цитирования: Стерликов С. А., Зеленцова О. В., Абрамов С. И., Данилов В. М., Михайлова Ю. В., Голубев Н. А. Результаты моделирования показателей деятельности онкологической службы при внедрении инновационных технологий для терапии IV стадии рака легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 15-23. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-15-23>

Results of simulation of performance indicators for the oncological service when introducing innovative technologies for treatment of stage IV lung cancer

S. A. STERLIKOV¹, O. V. ZELENKOVA¹, S. I. ABRAMOV¹, V. M. DANILOV², YU. V. MIKHAYLOVA¹, N. A. GOLUBEV¹

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics by the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

ABSTRACT

Malignant tumors of the trachea, bronchi, lungs represent a serious medical and social problem. Most cases of cancer of the trachea, bronchus, and lung are detected at stage IV, and therefore, to improve the survival of patients, a new treatment strategy is proposed based on modern data on mutagenesis and receptor status of tumor cells, which has a personalized approach for each specific case. To make managerial decisions about the introduction of innovative drugs, a forecast of expected results is required which should be improved indicators of the State Program On Healthcare Development. It has been found out that the transition to a new strategy for lung cancer chemotherapy will reduce mortality from malignant tumors by 1.2-0.7%, including lung cancer by 3.9%, as well as one-year case fatality by 3% for all malignant tumors, including 15% for lung cancer. At the same time, within 5 years after the introduction of the new strategy for lung cancer treatment, the indicator reflecting the proportion of patients with malignant tumors registered for 5 years or more is expected to decrease, which is related to specific parameters of the calculation method.

Key words: lung cancer, lung cancer chemotherapy, effects of malignant tumors chemotherapy improvement

For citations: Sterlikov S.A., Zelenova O.V., Abramov S.I., Danilov V.M., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A. Results of simulation of performance indicators for the oncological service when introducing innovative technologies for treatment of stage IV lung cancer. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 15-23. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-15-23>

Для корреспонденции:

Стерликов Сергей Александрович
E-mail: sterlikov@list.ru

Correspondence:

Sergey A. Sterlikov
Email: sterlikov@list.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО), в том числе трахеи, бронхов, легких (ЗНТБЛ), представляют серьезную эпидемиологическую проблему. Так, в 2017 г. было зарегистрировано 62 175 больных ЗНТБЛ [1]. На диспансерный учет в 2017 г. взято 52 833 пациента с ЗНТБЛ [2], что также сопоставимо с числом впервые взятых на диспансерный учет впервые выявленных больных туберкулезом – 52 429. При этом 40,8% ЗНТБЛ было выявлено в IV стадии заболевания [2], что приводит к высокой одногодичной летальности (ОГЛ) этих пациентов –

49,6% [2], а также к высокой смертности от ЗНТБЛ (в 2017 г. она составила 34,2 на 100 000).

Таким образом, разработка методов лечения рака легких, особенно его поздних стадий, занимает важное место в снижении смертности от ЗНО.

Поскольку IV стадия ЗНТБЛ сопровождается отдаленным метастазированием (в том числе в печень), применение хирургических методов ограничено паллиативными циторедуктивными вмешательствами, а основное место в лечении занимает полихимиотерапия (ПХТ). Патоморфологический

субстрат рака трахеи, бронхов, легкого представлен в 85% немелкоклеточным вариантом, химиотерапия которого в настоящее время достигла предела своей эффективности. По данным Schiler et al. [8], медиана общей выживаемости при использовании четырех стандартных режимов химиотерапии IV стадии рака легкого (cisplatin and gemcitabine, cisplatin and docetaxel, carboplatin and paclitaxel, cisplatin and paclitaxel) составляет 7,9 мес., однолетняя выживаемость – 33%, а к окончанию второго года выживает лишь 11% пациентов. Помимо размера раковой клетки, важной является ее морфологическая характеристика как плоскоклеточной. Более половины случаев (около 55%) немелкоклеточного рака легких относится к неплюскоклеточному раку. Именно в отношении немелкоклеточного неплюскоклеточного (НМНП) рака легких была предложена [9, 10] новая стратегия дифференцированного лечения в зависимости от типа мутации раковой клетки и особенностей метастатического поражения внутренних органов (далее – стратегия), которая представлялась на конгрессах ESMO и ASCO в 2017 и 2018 г.

Развитие представлений о канцерогенезе как о процессе, обусловленном мутацией клеток, послужило основанием для разработки новых принципов лечения, основанных на применении моноклональных антител, включая стратегию лечения НМНП рака легких.

Рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR, ErbB-1) – трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста, принадлежит к подсемейству тирозинкиназных рецепторов (обладающих внутренней тирозинкиназной активностью): EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) и Her 4 (ErbB-4). Мутации рецептора, приводящие к гиперэкспрессии или повышению активности, могут являться причиной раковых заболеваний. Пациенты с IV стадией НМНП рака легких имеют мутацию EGFR+ в 17% случаев. Существующие схемы ПХТ практически не имеют лечебного потенциала.

Новый режим терапии, который рассмотрен в исследовании, включает 4 курса терапии комбинацией препаратов: атезолизумаб – 1 200 мг, паклитаксел® – 175-200 мг/м, карбоплатин – AUC 56, бевацизумаб – 7,515 мг/кг. Продолжительность каждого курса составляет 3 нед. В дальнейшем применяется поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Кривая выживаемости пациентов приведена в исследовании T. Mok et al. [7].

Этот же режим лечения предлагается для лечения НМНП рака без мутации ERFR с метастазами в печень (около 13% НМНП рака легких). Однако выживаемость пациентов с метастазами в печень ниже, чем при лечении НМНП рака с мутацией EGFR+. Тем не менее он пролонгирует медиану

выживаемости по сравнению со стандартной ПХТ с 9,1 до 13,2 мес. Для моделирования использовали кривую выживаемости, приведенную в докладах M. A. Sochinski et al. [9, 10].

Кроме EGFR-мутации, на поверхности опухолевых клеток при раке легкого могут быть мутации ALK. Мутация ALK – это внутривхромосомная перестройка (транслокация) хромосомы, которая ведет к образованию химерного онкогена EML4-ALK. Обнаружение этого онкогена стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома данного заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения. Основной функцией этого рецептора является передача митотического сигнала, который стимулирует опухолевую клетку к делению. Только 6,5% НМНП рака легких имеют данную мутацию. Для лечения пациентов с мутацией ALK+ используют терапию препаратом алектиниб, позволяющим достичь медианы выживаемости 34,8 мес. [5].

Остальные пациенты с IV стадией НМНП рака легких подвергаются лечению с использованием традиционной ПХТ до прогрессирования, после которого переводятся на лечение с использованием атезолизумаба («терапия второй линии»). Медиана выживаемости таких пациентов при использовании данного протокола лечения составляет 22,2 мес. [6].

Для простоты восприятия различных видов терапии рака легкого вышеописанные стратегии лечения были определены как «Технология EGFR+», «Технология ТМП», «Технология ALK+» и «Стандартная ПХТ».

Охват технологиями лечения НМНП рака легких и движение пациентов с НМНП раком легких при применении новой стратегии химиотерапии IV стадии рака легкого показаны на схеме (рис. 1).

Погодовые сведения о выживаемости пациентов с IV стадией НМНП рака легких систематизированы в табл. 1.

Погодовые различия показателя выживаемости определяли годовой коэффициент летальности или перехода на следующую ступень лечения (табл. 2).

Цель исследования: определить влияние внедрения новой стратегии лечения IV стадии рака легких на индикаторные показатели Государственной программы «Развитие здравоохранения».

Материалы и методы

Ожидаемая пятилетняя выживаемость пациентов с НМНП раком легких с мутацией EGFR+ была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости из исследования [7] функции $y = -0,1571 \ln(x) + 1,1507$ ($R^2 = 0,88$).

Ожидаемая пятилетняя выживаемость пациентов с НМНП раком легких без мутаций с метастазами в печень была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости, полученную в исследованиях [9, 10] функции $y = 1,0666e - 0,0402x$ ($R^2 = 0,97$).



Рис. 1. Схема применения различных технологий в рамках реализации новой стратегии лечения НМНП рака легких

Fig. 1. The diagram for using various technologies within implementation of the new strategy for treatment of non-squamous non-small cell lung cancer

Ожидаемая пятилетняя выживаемость пациентов с НМНП раком легких с мутацией ALK+ была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости из исследования [5] функции $y = -0,114\ln(x) + 1,1061$ ($R^2 = 0,95$). При этом неблагоприятный исход кривой выживаемости для терапии с применением алектиниба заключался не в летальном исходе, а в прогрессировании, при котором пациент подлежит переводу на традиционную ПХТ рака легких. В связи с этим при неблагоприятном исходе в случае применения алектиниба для расчета ожидаемого момента смерти пациента использовали кривые выживаемости для традиционной химиотерапии немелкоклеточного рака легких [8].

Остальные пациенты с IV стадией НМНП рака легких подвергаются лечению с использованием традиционной химиотерапии до прогрессирования, после которого переводятся на лечение с использованием атезолизумаба («терапия второй линии»). Медиана выживаемости таких пациентов при использовании данного протокола лечения составляет 22,2 мес.

Для остальных пациентов с НМНП раком легких была использована кривая выживаемости из исследования [6], пятилетняя выживаемость пациентов была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости функции $y = -0,291\ln(x) + 1,242$ ($R^2 = 0,99$).

Таблица 1. Выживаемость пациентов с IV стадией рака легких при применении различных технологий его лечения

Table 1. Survival of patients with stage IV lung cancer using various treatment technologies

Технологии лечения	Выживаемость пациентов на окончание года, доля					Источник данных
	1	2	3	4	5	
ПХТ	0,3264	0,1047	0,0393	0,0137	0,0048	[8]
ПХТ*	0,2000	0,031	0,0048	0,0007	0,0001	[9]
EGFR+	0,7857	0,6469	0,5880	0,5429	0,5079	[7]
ТМП	0,5783	0,3310	0,1671	0,0906	0,0491	[9]
ALK+*	0,6831	0,5636	0,3922	0,3835	0,3748	[5]
Терапия второй линии	0,5436	0,2860	0,1992	0,1155	0,0506	[6]

Примечание: * – исход прогрессирование

Таблица 2. Годовые коэффициенты перехода на следующую ступень технологии/летальности

Table 2. Annual coefficients of transition to the next stage of technology/case fatality

Технологии лечения	Годовой коэффициент летальности или перехода на следующую ступень лечения (по годам наблюдения)				
	1	2	3	4	5
ПХТ	0,6736	0,2217	0,0654	0,0256	0,0089
ПХТ*	0,4564	0,2576	0,0868	0,0837	0,0649
EGFR+	0,2143	0,1388	0,0589	0,0451	0,035
ТМП	0,4217	0,2473	0,1639	0,0765	0,0415
ALK+*	0,3169	0,1195	0,1714	0,0087	0,0087
Терапия второй линии	0,4564	0,2576	0,0868	0,0837	0,0649

Примечание: * – переход на следующую ступень технологии

Погодовые различия показателя выживаемости определяли годовой коэффициент летальности или перехода на следующую ступень лечения (табл. 2).

Число сохраненных жизней рассчитывали как совокупную разницу между числом умерших пациентов при применении стратегии по сравнению с лечением пациентов по стандартной химиотерапии; показатель по годам рассчитывается с нарастающим итогом. Для расчета доли пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, использовали значения показателя только для первой годовой когорты, для которой рассчитывали применение терапии (пациенты, которые потенциально могли бы быть взяты на терапию в рамках стратегии в 2016 г.).

Оценку внедрения стратегии проводили на примере показателей эпидемиологии и оказания онкологической помощи в 2015, 2016 и 2017 гг. в целом по Российской Федерации. Источником информации о числе пациентов, взятых на диспансерный учет по поводу ЗНО, в том числе трахеи, бронхов, легких по стадиям заболевания, была форма № 7 Федерального статистического наблюдения «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2016 г. Источником информации о численности контингентов, состоящих на диспансерном наблюдении по поводу ЗНО (в том числе трахеи, бронхов, легких), в том числе состоящих на учете 5 лет и более, снятых с диспансерного учета в связи со смертью от ЗНО (в том числе от ЗНТБЛ), была эта же форма за 2017 г. Источником сведений о смертности от ЗНО (в том числе от ЗНТБЛ) была форма С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2015, 2016 и 2017 гг.

Базовые значения показателей рассчитывали в соответствии с методикой [4].

Прогнозируемое число контингентов, состоящих на учете по поводу ЗНО (в том числе рака трахеи, бронхов, легких), в том числе состоящих на учете 5 лет и более, в 2021 г., и прогнозируемое число умерших от ЗНО (в том числе трахеи, бронхов, легких) рассчитывали методом построения линейных трендов (использовали функции: $y = 113165x + 3291552$; $R^2 = 1,0$ для всех ЗНО и $y = 3594x + 130244$; $R^2 = 0,99$ для ЗНТБЛ).

Прогнозируемое число контингентов при внедрении стратегии рассчитывали как прогнозируемое число контингентов, суммированное с числом сохраненных в результате внедрения стратегии жизней. При данном способе расчета пренебрегали возможной смертностью от других причин и выбытием пациентов без постановки на диспансерный учет на других территориях пациентов с раком легких с сохраненной жизнью в результате внедрения стратегии.

Ожидаемое снижение одногодичной летальности рассчитывали как число сохраненных жизней на первом году применения стратегии.

Ожидаемое число пациентов с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более (по состоянию на 2021 г.),

рассчитывали как сумму ожидаемого (прогнозируемого методом линейного тренда по формулам: $y = 78340x + 1722211$; $R^2 = 1,0$ для всех ЗНО и $y = 2187x + 53100$; $R^2 = 0,99$ для ЗНТБЛ) числа пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, и числа сохраненных жизней у пациентов с НМНП раком легких, если бы они были зарегистрированы для лечения по стратегии в 2016 г. (т. е. для когорты пациентов, зарегистрированных для лечения в рамках стратегии в 2016 г.).

Ожидаемую долю пациентов с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, рассчитывали как отношение суммы ожидаемого числа пациентов, состоящих на учете более 5 лет, в 2021 г. и ожидаемого числа сохраненных жизней среди пациентов с НМНП раком легких, зарегистрированных в 2016 г., к сумме ожидаемой численности контингентов в 2021 г., построенной методом линейного тренда, и числа сохраненных к 2021 г. жизней среди всех пациентов с НМНП раком легких, зарегистрированных в период 2016-2020 гг.

Ожидаемый показатель смертности от ЗНО рассчитывали как умноженное на 100 000 отношение разницы ожидаемого (прогнозируемого методом линейного тренда по формулам: $y = -2907 + 300103$; $R^2 = 0,84$ для всех ЗНО и $y = -547x + 52075$; $R^2 = 0,62$ для ЗНТБЛ) числа умерших и числа сохраненных жизней для каждого года наблюдения к прогнозируемой методом линейного тренда (по функции $y = 218201x + 146204577$; $R^2 = 0,98$) среднегодовой численности населения.

Результаты исследования

Исходя из ожидаемого числа новых случаев ЗНТБЛ, за 5 лет в условиях 100%-ного внедрения стратегии ожидаемое число случаев лечения IV стадии ЗНТБЛ составило бы 55 105 случаев. В табл. 3 представлены ожидаемое число заболевших ЗНО, в том числе ЗНТБЛ, НМНП раком легких, ожидаемое число пациентов, взятых на лечение по различным технологиям, ожидаемое число сохраненных жизней, а также ожидаемое число сохраненных жизней для первой годовой когорты (что необходимо для расчета ожидаемой доли больных ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более).

Ожидается, что сохранение за счет различий выживаемости в течение 5 лет 14 066 жизней пациентов определенным образом скажется на эпидемиологических показателях не только рака легких, но и онкологических заболеваний в целом.

Для последующих расчетов представляется необходимым учесть тренд роста контингентов пациентов с ЗНО, в том числе состоящих на учете 5 лет и более, число умерших от ЗНО (включая умерших от ЗНТБЛ), а также ожидаемое число накопленных контингентов. Рассчитанные показатели, такие как ожидаемое число контингентов с ЗНО, в том числе состоящих на учете 5 лет и более, ожидаемое число

Таблица 3. Базовые прогнозируемые значения: число больных ЗНО, ЗНТБЛ, НМНП раком легких, число пациентов, подлежащих лечению в рамках новой стратегии лечения рака легких, и ожидаемый результат лечения при 100%-ном охвате пациентов лечением

Table 3. Baseline predicted values: number of patients with malignant tumors, malignant tumors of trachea, bronchi and lungs, and non-squamous non-small cell lung cancer, the number of patients to be treated under the new strategy for lung cancer treatment and expected treatment result with 100% coverage of patients with treatment

Показатель	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Итого
Ожидаемое число впервые выявленных больных ЗНО, взятых на диспансерный учет*	530 509	540 920	548 526	556 834	565 141	573 449	3 315 379
Ожидаемое число впервые выявленных больных ЗНТБЛ, взятых на диспансерный учет*	51 768	52 833	52 975	53 347	53 720	54 092	318 735
Ожидаемое число пациентов с ЗНТБЛ, выявленных на IV стадии*	22 564	2 3074	23 575	24 078	24 581	25 084	142 955
Из них – НМНП рак легких	10 549	10 787	11 021	11 256	11 491	-	55 105
Из них: EGFR+	1 793	1 834	1 874	1 914	1 954	-	9 368
ТМП	1 371	1 402	1 433	1 463	1 494	-	7 164
терапия второй линии	6 698	6 850	6 998	7 148	7 297	-	34 991
ALK	686	701	716	732	747	-	3 582
Ожидаемое число умерших от ЗНО при применении стандартной ПХТ	-	7 106	3 605	10 505	110 02	11 327	49 545
Ожидаемое число умерших от ЗНО при применении новой Стратегии лечения	-	3 555	6 223	7 650	8 637	9 424	35 479
Ожидаемое число сохраненных жизней	-	3 551	3 381	2 866	2 365	1 903	14 066
Ожидаемое число сохраненных жизней из когорты 2016 года**	-	3 551	-250	-589	-561	-510	1 642

Примечание: * – в 2016 и 2017 г. приведены фактические значения показателей,

** – отрицательное значение показателей связано с тем, что внедрение стратегии лечения рака легких по сравнению со стандартной ПХТ оказывает преимущественное влияние на одногодичную летальность

умерших от ЗНО (включая от ЗНТБЛ), ожидаемое число накопленных контингентов ЗНО и ЗНТБЛ при реализации стратегии, представлены в табл. 4.

Внедрение новой стратегии лечения рака легких окажет незначительное влияние на эпидемиологические показатели по ЗНО, однако существенное

Таблица 4. Ожидаемая динамика показателей заболеваемости, численности контингентов, одногодичной летальности и смертности пациентов с ЗНТБЛ

Table 4. Expected changes of indicators of incidence, number of contingents, one-year case fatality and mortality of patients with malignant tumors of trachea, bronchi and lungs

Показатель	2017	2018	2019	2020	2021
Прогнозируемые значения показателей без внедрения стратегии					
Число контингентов с ЗНО	3 630 567	3 744 212	3 857 377	3 970 542	4 083 707
на 100 000 населения	2 472,4	2 545,7	2 618,8	2 691,6	2 764,3
из них состоит на учете 5 лет и более	1 958 223	2 035 573	2 113 913	2 192 254	2 270 594
% к численности контингентов	53,9	54,4	54,8	55,2	55,6
Число контингентов ЗНТБЛ	141 051	144 619,7	148 213,7	151 807,7	155 401,7
на 100 000 населения	96,1	98,3	100,6	102,9	105,2
из них состоит на учете 5 лет и более	59 554	61 847,67	64 034,67	66 221,67	68 408,67
% к числу контингентов ЗНТБЛ	42,2	42,8	43,2	43,6	44,0
Умерло от ЗНО	290 662	288 475	285 568	282 661	2 79754
на 100 000 населения	197,9	196,1	193,9	191,6	189,4
целевой показатель [3]	196,9	192,8	191,4	190,0	189,5
Умерло от ЗНТБЛ	50 186	49 886,67	49 339,67	48 792,67	48 245,67
на 100 000 населения	34,2	33,9	33,5	33,1	32,7
ОГЛ пациентов с ЗНО	22,5	22,1	21,7	21,3	20,9
ОГЛ пациентов с ЗНТБЛ	49,6	49,0	48,8	48,3	47,9
Показатель	2017	2018	2019	2020	2021

Таблица 4. Окончание

Table 4. Ending

Прогнозируемые значения показателей при внедрении стратегии					
Число контингентов с ЗНО	3 634 118	3 747 593	3 860 243	3 972 907	4 085 610
на 100 000 населения	2 474,8	2 548,0	2 620,7	2 693,2	2 765,6
из них состоит на учете 5 лет и более	1 958 223	2 035 573	2 113 913	2 192 254	2 272 236
% к численности контингентов	53,9	54,3	54,7	55,0	55,5
Число контингентов ЗНТБЛ	144 602	148 001	151 079	154 173	157 305
на 100 000 населения	98,5	100,6	102,6	104,5	106,5
из них состоит на учете 5 лет и более	59 554	61 847,67	64 034,67	66 221,67	70 050
% к числу контингентов ЗНТБЛ	41,2	40,8	40,5	40,4	41,3
Умерло от ЗНО	287 111	285 094	282 702	280 296	277 851
на 100 000 населения	195,5	193,8	191,9	190,0	188,1
целевой показатель [3]	196,9	192,8	191,4	190,0	189,5
Умерло от ЗНТБЛ	46 635	46 505	46 474	46 428	46 343
на 100 000 населения	31,8	31,6	31,6	31,5	31,4
ОГЛ пациентов с ЗНО	21,8	21,4	21,0	20,6	20,2
ОГЛ пациентов с ЗНТБЛ	42,8	42,1	41,8	41,2	40,7
Относительные ожидаемые значения показателей при внедрении стратегии					
Снижение смертности от ЗНО, %	1,2	1,2	1,0	0,8	0,7
Снижение смертности от РТБЛ, %	7,1	6,8	5,8	4,8	3,9
Снижение ОГЛ от ЗНО, %	3,0	3,0	3,1	3,2	3,3
Снижение ОГЛ от ЗНТБЛ, %	13,8	14,0	14,4	14,7	15,0

влияние – на эпидемиологические показатели по ЗНТБЛ.

В результате внедрения новой стратегии лечения рака легких ожидается достаточно быстрый эффект в виде снижения одногодичной летальности от всех ЗНО на 3,0-3,2%, от ЗНТБЛ – на 13,8-15,0%. Это связано с тем, что большинство режимов в рамках новой стратегии окажут влияние уже в первый год лечения (рис. 2).

Существенно меньшая ожидаемая летальность пациентов, взятых на лечение в рамках новой стратегии, впоследствии частично компенсируется смещением летальности пациентов, которые умерли бы в первый год применения ПХТ на более поздние сроки.

Это находит отражение в динамике ожидаемого показателя смертности как от ЗНО, так и от ЗНТБЛ. Если в первый год в результате применения новой стратегии ожидается снижение показателя смертности от ЗНО на 1,2%, а от ЗНТБЛ – на 7,1%, то через 5 лет после применения новой стратегии ожидается снижение показателя смертности от ЗНО на 0,7%, а от ЗНТБЛ – на 3,9%. Это связано с тем, что у части пациентов смерть от ЗНО наступает в более поздние сроки. Тем не менее если вне внедрения новой стратегии лечения рака легких при естественном темпе развития эпидемической ситуации по ЗНО не ожидается достижения целевых показателей Государственной программы «Развитие здравоохранения» [3] (далее программа) в 2017-2020 гг., то внедрение

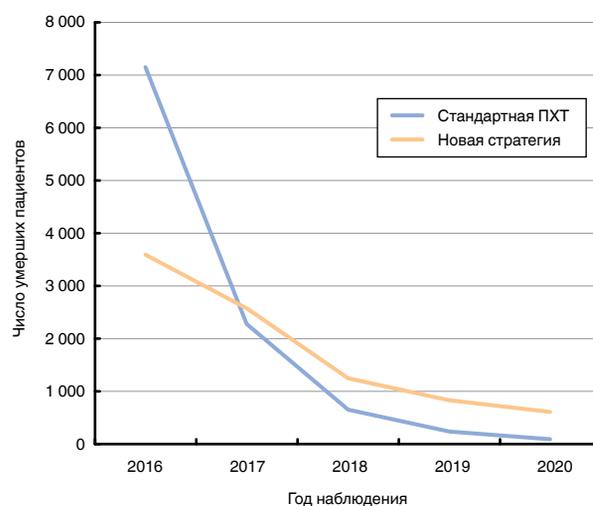


Рис. 2. Ожидаемая летальность от IV стадии НМНП рака легких зарегистрированных для лечения в 2016 г. за пятилетний период наблюдения при применении стандартной ПХТ и новой стратегии лечения НМНП рака легких (в целом по РФ)

Fig. 2. Expected mortality from stage IV of non-squamous non-small cell lung cancer registered for treatment in 2016 over a five-year follow-up period using standard chemotherapy and the new treatment strategy for non-squamous non-small cell lung cancer (totally for the Russian Federation)

новой стратегии лечения рака легких позволило бы достичь целевых показателей программы во все годы ее реализации.

На первый взгляд кажется парадоксальным, что через 5 лет после внедрения новой стратегии лечения рака легких ожидается снижение ожидаемой доли больных ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, на 0,1-0,3%, причем среди пациентов с ЗНТБЛ их доля снижается на 2,5-7,4%. Тем не менее это объясняется тем, что при реализации стратегии происходит быстрое накопление контингентов ЗНО, в то время как эффект от снижения летальности пациентов в результате увеличения пятилетней выживаемости начинает сказываться лишь на пятом году внедрения стратегии.

Следует упомянуть возможные вмешивающиеся факторы, которые могут оказать влияние на результаты, полученные в ходе моделирования. Снижать число сохранных жизней (а следовательно, и влияние внедрения новой стратегии на эпидемиологические показатели по раку легкого) потенциально могут отказы части пациентов от лечения, а также летальность пациентов во время лечения от других причин. Вместе с тем имеются факторы, которые потенциально могут повышать результативность использования модели, например включение в лечение в соответствии с новой стратегией пациентов с НМНП раком легкого, выявленных в предыдущие годы, у которых получено прогрессирование процесса. Также увеличение доли больных НМНП раком легкого, выявленных в IV стадии заболевания (и, следовательно, подлежащих лечению в рамках

данной стратегии), может увеличиваться в результате улучшения диагностической возможности для пациентов с ЗНТБЛ в результате внедрения современных технологий.

Заключение

Созданная модель демонстрирует, что в результате снижения летальности пациентов с ЗНТБЛ ожидается небольшое его влияние на показатель смертности от ЗНО, однако более существенное (3% и более) влияние на показатель одногодичной летальности от ЗНО. Влияние, оказываемое на показатель смертности пациентов от ЗНТБЛ, более существенное (от 4 до 7%). Наиболее существенное влияние внедрение новой стратегии лечения НМНП рака легких окажет на показатель одногодичной летальности пациентов с ЗНТБЛ (около 15%).

Также следует отметить, что использование в качестве целевого показателя доли больных с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, рассчитываемого по отношению к общему числу больных, состоящих на учете на окончание отчетного года, субоптимально, поскольку, как видно из примера, внедрение технологии, явным образом увеличивающей выживаемость пациентов, в краткосрочной (пятилетней) перспективе негативно влияет на показатель, рассчитываемый по рекомендованной методике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). - М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ», 2018. – 250 с.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ», 2018. – 236 с.
- Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. № 1640. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gov.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm> (дата обращения: 20.02.2019).
- Петрова Г. В., Грецова О. П., Каприн А. Д., Старинский В. В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей в онкологии: Методические рекомендации. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава РФ», 2014. – 41 с.
- Camidge R. D. Treating Patients with advanced ALK + NSCLC: What don't we know? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.hkiof.org/pdf/Satellite%20Symposium_%20Ross%20CAMIDGE.pdf (Дата обращения: 30.01.2018).
- Fehrenbacher L., Pawel J., Park K., Rittmeyer A., Gandara D. R., Aix S. P., Han J., Gadgeel S. M., Hida T., Cortinovis D. L., Cobo M., Kowalski D. M., Marinis F., Gandhi M., Danner B., Matheny C., Kowanetz M., He P., Felizzi F., Patel H., Sandler A., Ballinger M., Barlesi F. Updated efficacy analysis including secondary population results for OAK: A randomized phase III study of atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer // *J. Thoracic Oncology*. – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. 1156-1170.

REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g. (zabolevaemost i smertnost)*. [Malignant tumors in Russia in 2017. (Incidence and mortality)]. Moscow, FGBU MNIOI Im. P.A. Gertsena Minzdrava RF Publ., 2018, 250 p.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Rossii v 2017 g.* [The state of anti-cancer care for the population of Russia in 2017]. Moscow, FGBU MNIOI Im. P.A. Gertsena Minzdrava RF Publ., 2018, 236 p.
- On approval of the State Program of the Russian Federation On Healthcare Development. Edict no. 1640 by the RF Government as of December 26, 2017. (Epub.), Available: <http://gov.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm> (Accessed: 20.02.2019). (In Russ.)
- Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. *Kharakteristika i metody rascheta mediko-statisticheskikh pokazateley v onkologii: Metodicheskie rekomendatsii*. [Parameters and methods of calculation of medical statistical indices in oncology: guidelines]. Moscow, FGBU MNIOI Im. P.A. Gertsena Minzdrava RF Publ., 2014, 41 p.
- Camidge R.D. Treating Patients with advanced ALK + NSCLC: What don't we know? (Epub.), Available: http://www.hkiof.org/pdf/Satellite%20Symposium_%20Ross%20CAMIDGE.pdf (Accessed: 30.01.2018).
- Fehrenbacher L., Pawel J., Park K., Rittmeyer A., Gandara D.R., Aix S.P., Han J., Gadgeel S.M., Hida T., Cortinovis D.L., Cobo M., Kowalski D.M., Marinis F., Gandhi M., Danner B., Matheny C., Kowanetz M., He P., Felizzi F., Patel H., Sandler A., Ballinger M., Barlesi F. Updated efficacy analysis including secondary population results for OAK: A randomized phase III study of atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J. Thoracic Oncology*, 2018, vol. 13, no. 8, pp. 1156-1170.

7. Mok T, Socinski M. A., Reck M., Jotta R., Lim D. W., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Lee A., Shankar G., Yu W., Kowanetz M., Lin W., Nishio M. IMpower150: an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/non-restricted/oncology/esmo-asia-2018/ESMO_Asia_2018_IMpower150_EGFR_Atezolizumab_Oral.pdf (Дата обращения: 30.01.2018).
8. Schiller J. H., Harrington D., Chandra P. B., Langer C., Sandler A., Krook J., Zhu J., Johnson D. H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 92-98.
9. Socinski M. A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. IMpower150: Overall survival analysis of a randomized phase III study of Atezolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab vs Chemotherapy + Bevacizumab in 1L Nonsquamous NSCLC. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medically.roche.com/en/search/slideviewer.a61909f7-ca3f-420e-810f-0e04410c5aa0.html> (Дата обращения: 30.01.2018).
10. Socinski M. A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of Atezolizumab (Atezo) + Chemotherapy (Chemo) ± Bevacizumab (Bev) vs Chemo + Bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 36, 2018 (suppl; abstr 9002).
7. Mok T, Socinski M.A., Reck M., Jotta R., Lim D.W., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C.A., Barlesi F., Finley G., Yu W., Kowanetz M., Lin W., Nishio M. IMpower150: an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations. (Epub.), Available: https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/non-restricted/oncology/esmo-asia-2018/ESMO_Asia_2018_IMpower150_EGFR_Atezolizumab_Oral.pdf (Accessed: 30.01.2018).
8. Schiller J.H., Harrington D., Chandra P.B., Langer C., Sandler A., Krook J., Zhu J., Johnson D.H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 346, pp. 92-98.
9. Socinski M.A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. IMpower150: Overall survival analysis of a randomized phase III study of Atezolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab vs Chemotherapy + Bevacizumab in 1L Nonsquamous NSCLC. (Epub.), Available: <https://medically.roche.com/en/search/slideviewer.a61909f7-ca3f-420e-810f-0e04410c5aa0.html> (Accessed: 30.01.2018).
10. Socinski M.A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of Atezolizumab (Atezo) + Chemotherapy (Chemo) ± Bevacizumab (Bev) vs Chemo + Bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, 2018 (suppl; abstr 9002).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Стерликов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу.
Тел./факс: +7 (925) 507-82-21, +7 (495) 618-22-10.
E-mail: sterlikov@list.ru

Зеленова Ольга Владимировна

доктор медицинских наук, руководитель отделения клинико-экономической оценки медицинских технологий здравоохранения.
Тел./факс: +7 (495) 618-22-10.
E-mail: zelenova@mednet.ru

Абрамов Сергей Иванович

главный специалист отделения медицинской статистики.
Тел./факс: +7 (495) 618-22-10.
E-mail: abramov@mednet.ru

Михайлова Юлия Васильевна

доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора.
Тел./факс: +7 (495) 618-32-68.
E-mail: mikhaylova@mednet.ru

Голубев Никита Алексеевич

кандидат медицинских наук, заведующий отделом статистики, заведующий медицинским отделом.
Тел./факс: +7 (495) 611-53-56.
E-mail: golubev@mednet.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254

Sergey A. Sterlikov

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation within Program Monitoring.
Phone/Fax: +7 (925) 507-82-21, +7 (495) 618-22-10.
Email: sterlikov@list.ru

Olga V. Zelenova

Doctor of Medical Sciences, Head of Department for Clinical and Economic Assessment of Medical Healthcare Technologies.
Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.
Email: zelenova@mednet.ru

Sergey I. Abramov

Chief Specialist of Medical Statistics Department.
Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.
Email: abramov@mednet.ru

Yulia V. Mikhaylova

Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director.
Phone/Fax: +7 (495) 618-32-68.
Email: mikhaylova@mednet.ru

Nikita A. Golubev

Candidate of Medical Sciences, Head of Statistics Department, Head of Medical Department.
Phone/Fax: +7 (495) 611-53-56.
Email: golubev@mednet.ru

Данилов Валерий Михайлович

Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, аспирант кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин.

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Тел./факс: +7 (473) 255-57-53.

E-mail: danilova1909@mail.ru

Valery M. Danilov

The Institute of Advanced Training of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Post Graduate Student of Oncology and Specialized Surgery Department.

10, Studencheskaya St.,

Voronezh, 394036.

Phone/Fax: +7 (473) 255-57-53.

Email: danilova1909@mail.ru

Поступила 28.03.2019

Submitted as of 28.03.2019



Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна

И. Я. ЦЕЙМАХ, Я. Н. ШОЙХЕТ, А. Е. ЦЕЙМАХ

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние расстройств дыхания, связанных со сном, на активацию гемокоагуляционных реакций во взаимосвязи с системным воспалением у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна.

Материалы и методы. В открытом проспективном сравнительном исследовании проведен анализ факторов тромбогенного риска, маркеров воспаления и инсулинорезистентности у 65 больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, 26 из которых получали в комплексном лечении неинвазивную вентиляцию легких (основная группа).

Результаты. Показатели содержания в крови гомоцистеина и фрагментов протромбина 1 + 2 находятся в тесной зависимости от продолжительности ночной гипоксемии, концентраций С-реактивного белка, С-пептида, эндотелиального сосудистого фактора роста и могут корректироваться применением CPAP-терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ сна, гомоцистеин, эндотелиальный сосудистый фактор роста

Для цитирования: Цеймах И. Я., Шойхет Я. Н., Цеймах А. Е. Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 24-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31>

The role of inflammation mechanisms in the development of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea

I. YA. TSEYMAKH, YA. N. SHOYKHET, A. E. TSEYMAKH

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the effect of sleep-related breathing disorders on the activation of blood coagulation reactions associated with systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea.

Subjects and methods. An open prospective comparative study analyzed thrombogenic risk factors, markers of inflammation and insulin resistance in 65 patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea, 26 of them received non-invasive ventilation as a part of their therapy (main group).

Results. The blood levels of homocysteine and prothrombin fragments 1+2 are closely associated with the duration of nocturnal hypoxemia, concentrations of C-reactive protein, C-peptide, and endothelial vascular growth factor and can be managed with CPAP therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea, homocysteine, endothelial vascular growth factor

For citations: Tseymakh I.Ya., Shoykhet Ya.N., Tseymakh A.E. The role of inflammation mechanisms in the development of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concurrent obstructive sleep apnea. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 24-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31>

Для корреспонденции:
Цеймах Ирина Яковлевна
E-mail: irintsei@mail.ru

Correspondence:
Irina Ya. Tseymakh
Email: irintsei@mail.ru

Распространенность синдрома обструктивно-апноэ сна (СОАС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) варьирует от 10 до 66% [11, 17, 18]. Современные исследования свидетельствуют, что коморбидный СОАС у больных ХОБЛ является независимым фактором риска госпитализаций и смерти от всех причин [5, 7, 14]. Артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения занимают одно из ведущих мест среди причин неблагоприятных исходов у пациентов этой категории [5, 13, 15]. В формировании состояния предрасположенности к артериальным

и венозным тромбоэмболическим осложнениям у больных ХОБЛ, пациентов с СОАС играют роль как эндогенные факторы, так и внешние механизмы повреждения, важнейшими из которых являются гипоксемия и окислительный стресс, системное воспаление и связанная с ним инсулинорезистентность [5, 10, 15]. Среди эндогенных факторов риска обращается внимание на гипергомоцистеинемию [2, 3, 6]. Проблема профилактики артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнений у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей и гипоксемией тесно связана с

поиском адекватных маркеров состояния предрасположенности к тромбозам (тромбогенного риска), изучением влияния на эти показатели и клинические исходы лечебных методов.

Цель исследования: изучить механизмы влияния расстройств дыхания, связанных со сном, на активацию гемокоагуляционных реакций во взаимосвязи с системным воспалением у больных ХОБЛ в сочетании с СОАС.

Материалы и методы

В открытом проспективном сравнительном исследовании 65 больных ХОБЛ в сочетании с СОАС проведена оценка влияния связанных со сном расстройств дыхания и СРАР-терапии на активацию гемокоагуляционных реакций во взаимосвязи с механизмами системного воспаления и инсулинорезистентности. Критериями включения в исследование были: возраст более 30 лет; согласие пациента на участие в исследовании; диагноз ХОБЛ, установленный в соответствии с рекомендациями GOLD (2011); обострение ХОБЛ, перенесенное в течение последних 6 нед., потребовавшее госпитализации и (или) назначения системных глюкокортикостероидов, антибиотиков; наличие СОАС средней или тяжелой степени. К основным критериям исключения отнесены: острая респираторная инфекция в течение предшествующей 1 нед.; пневмония в течение 3 предшествовавших месяцев; бронхиальная астма; дыхательная недостаточность с необходимостью проведения длительной кислородотерапии и (или) механической вентиляции легких. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 6 от 31.05.2011 г.).

В основную группу включено 26 человек, давших согласие на применение в комплексном лечении длительной СРАР-терапии и получавших это лечение в период участия в исследовании. Группу сравнения составили 39 человек, не получавших кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких. Все пациенты обеих групп на момент включения в исследование находились в фазе ремиссии ХОБЛ, принимали препараты регулярной терапии в соответствии с рекомендациями GOLD [1].

Возраст больных основной группы и группы сравнения составил $55,5 \pm 2,1$ и $57,1 \pm 1,5$ года соответственно ($p > 0,1$). Преобладали пациенты в возрастной группе от 50 до 70 лет (73,1% в основной группе и 82,1% в группе сравнения). Мужчин было 24 (92,3%) в основной группе и 39 (100,0) – в группе сравнения, $p > 0,1$. Курящие составили в основной группе 18 (69,2%) человек и в группе сравнения – 22 (56,4%), $p > 0,1$; куривших в прошлом в основной группе был 1 (3,8%) человек и в группе сравнения – 5 (12,8%) человек, $p > 0,1$. Индекс курящего человека – $36,8 \pm 4,4$ пачки-лет в основной группе и $31,5 \pm 5,0$ пачки-лет в группе сравнения

($p > 0,1$). Ожирение наблюдалось у 22 (84,6%) человек основной группы и у 35 (89,7%) – группы сравнения ($p > 0,1$). Индекс массы тела составил в основной группе $36,2 \pm 1,3$ кг/м², в группе сравнения – $35,1 \pm 1,1$ кг/м² ($p > 0,1$); отношение окружностей талии и бедер составило в основной группе $1,06 \pm 0,02$, в группе сравнения – $1,09 \pm 0,02$ ($p > 0,1$). При сравнении показателей гликемии и липидного обмена в изучаемых группах больных отмечено, что показатели утренней гликемии натощак в основной группе больных были выше, чем в группе сравнения, составив $6,8 \pm 0,4$ и $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). До начала лечебного периода сывороточные уровни триглицеридов составили в основной группе $2,36 \pm 0,52$ ммоль/л, в группе сравнения – $1,57 \pm 0,18$ ммоль/л ($p > 0,1$); липопротеинов низкой плотности в основной группе – $2,81 \pm 0,29$ ммоль/л, в группе сравнения – $2,68 \pm 0,21$ ммоль/л ($p > 0,1$); липопротеинов высокой плотности – в основной группе – $1,13 \pm 0,13$ ммоль/л, в группе сравнения – $1,46 \pm 0,12$ ммоль/л ($p > 0,1$).

Распределение больных по степени тяжести obstructивных нарушений функции дыхания не имело статистически значимых различий в изучаемых группах, преобладала тяжелая степень бронхиальной обструкции – 16 (61,5%) человек в основной группе и 18 (46,2%) человек в группе сравнения, $p > 0,1$. При оценке симптомов и риска обострений в соответствии с классификацией GOLD (2017 г.) к группе В (выраженные симптомы и низкий риск обострений) относились 10 (38,5%) человек основной группы и 16 (41,0%) человек группы сравнения ($p > 0,1$), к группе С (невыраженные симптомы и высокий риск обострений) – 1 (3,8%) человек основной группы и 1 (2,6%) человек группы сравнения ($p > 0,1$), к группе D (выраженные симптомы и высокий риск обострений) – 15 (57,7%) человек основной группы и 22 (56,4%) человека группы сравнения ($p > 0,1$).

Основная группа и группа сравнения не имели отличий по распространенности коморбидных заболеваний: гипертоническая болезнь – у 25 (96,2%) человек и у 35 (89,7%) человек соответственно; $p > 0,1$; стенокардия напряжения – у 9 (34,6%) человек и у 9 (23,1%) человек, $p > 0,1$; пароксизмальная фибрилляция предсердий – у 4 (15,4%) человек и у 8 (20,5%) человек, $p > 0,1$; сахарный диабет 2-го типа – у 7 (26,9%) человек и у 14 (35,9%) человек, $p > 0,1$. Легочная артериальная гипертензия диагностирована у 6 (23,1%) больных основной группы и у 7 (17,9%) пациентов группы сравнения ($p > 0,1$), хроническая сердечная недостаточность – у 16 (61,5%) и у 28 (71,8%) пациентов соответственно ($p > 0,1$).

Диагностика СОАС осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней, связанных со сном, второго пересмотра (ICSD-2), на основании рекомендаций Американской академии медицины

сна (AASM, 2009) [5, 8]. Степень тяжести СОАС уточнялась по индексу апноэ – гипопноэ сна (ИАГ). СОАС средней степени тяжести диагностировался при ИАГ ≥ 15 и < 30 в час, СОАС тяжелой степени тяжести – при ИАГ ≥ 30 в час. В сравниваемых группах преобладали больные с тяжелой степенью СОАС, составившие в основной группе 22 (84,6%) человека, в группе сравнения – 27 (69,2%), $p > 0,1$; пациенты со средней степенью тяжести СОАС составили 4 (15,4%) человека в основной группе и 12 (30,8%) человек в группе сравнения соответственно ($p > 0,1$).

Для определения референсных значений показателей системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и активации гемокоагуляционных реакций была сформирована контрольная группа из 37 здоровых некурящих человек. Средний возраст людей в контрольной группе составил $50,4 \pm 1,9$ года, мужчин – 26 (70,3%) человек.

Определялись показатели системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов, активации гемокоагуляции и фибринолиза в группах больных и контроле. Определение показателей системного воспаления С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводилось в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Для оценки сывороточного содержания показателя инсулинорезистентности С-пептида применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа («Roche Diagnostics», Швейцария). Оценивались показатели дисфункции эндотелия сосудов: плазменное содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия); исследование плазменного уровня эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) проводилось с применением метода твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Оценивались показатели тромбогенного риска, к которым относятся гипергомоцистеинемия, увеличение плазменного содержания индикатора активности фактора Ха и образования тромбина в кровотоке – фрагментов протромбина 1 + 2 [2, 3, 16]. Уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови определялся твердофазным методом иммуноферментного анализа (Siemens, Германия); фрагменты протромбина 1 + 2 (F1 + 2) – твердофазным методом иммуноферментного анализа (Usen Life Science Inc., Китай).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Sigmaplot 11,0. Характер распределения изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения групп количественные данные представлялись в виде среднего арифметического выборочной совокупности и стандартной ошибки среднего ($X \pm m$) независимо от характера распределения. При сравнении двух групп с нор-

мальными распределениями данных использовался t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. В случае, когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов использовали критерий Манна – Уитни для сравнения двух несвязанных групп, а при сравнении двух связанных выборок – критерий Вилкоксона. Сравнение частоты признаков между двумя группами осуществлялось с помощью z-критерия Фишера. Множественный регрессионный анализ использовался для оценки влияния нескольких независимых переменных величин на одну переменную величину отклика, результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R²), критерия Фишера (F) соответственно. Достоверность статистических гипотез оценивалась с использованием критического уровня значимости 0,05.

Результаты исследования

Длительность лечебного периода в исследовании составила 6 нед. СРАР-терапия у больных основной группы проводилась с использованием аппаратов Somnolance (Weinmann, Германия), Auto Set Spirit (ResMed, Австралия). Применялись носоротовые маски Mirage (ResMed, США), Joyce Full Face (Weinmann, Германия). COMPLAINTS больных основной группы, оцениваемый по доле количества ночей с использованием СРАР-терапии в общем количестве ночей за период наблюдения, составил $74,5 \pm 8,8\%$. Средняя продолжительность СРАР-терапии во время ночного сна составила $5,85 \pm 0,52$ ч. Применение СРАР-терапии на вторые-третьи сутки сопровождалось уменьшением индекса апноэ – гипопноэ сна с $53,4 \pm 4,7$ до $3,9 \pm 0,4$ события в час ($p < 0,001$); увеличением среднего показателя SaO₂ во время сна с $90,3 \pm 1,0$ до $94,5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$); увеличением определяемого после пробуждения утреннего показателя SaO₂ с $90,1 \pm 1,5$ до $93,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$); уменьшением показателя раСО₂ утром после пробуждения с $49,0 \pm 3,0$ до $42,9 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Через 6 нед. участия в исследовании на фоне проведения СРАР-терапии ИАГ сохранялся на достигнутом после инициирования СРАР-терапии уровне – $4,2 \pm 0,9$ события в час ($p > 0,1$).

После проведения курса длительной СРАР-терапии у больных основной группы наблюдалось клинически значимое уменьшение степени дневной сонливости по шкале ESS – с $12,4 \pm 1,0$ до $3,8 \pm 0,4$ балла ($p < 0,001$), в группе сравнения оценка дневной сонливости по шкале ESS не имела статистически значимой разницы – $12,2 \pm 0,9$ и $12,9 \pm 0,8$ балла ($p > 0,1$).

Все больные в период включения в исследование находились в фазе непродолжительной ремиссии после перенесенного в течение предшествующих 6 нед. обострения ХОБЛ. При этом в обеих группах пациентов наблюдалось увеличение содержания в крови показателей дисфункции эндотелия сосудов ЭТ-1 и VEGF, маркеров тромбогенного риска ГЦ и фрагментов протромбина 1 + 2 (табл. 1). Уровни ЭТ-1, эндотелиального сосудистого фактора роста, ГЦ, фрагментов протромбина 1 + 2 были одинаково повышены в обеих группах больных.

В обеих изучаемых группах в начале наблюдения были повышены уровни показателей системного воспаления СРБ, ИЛ-8, ИЛ-6 в сравнении с контрольными значениями (табл. 2). Статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по указанным показателям не отмечалось.

Увеличение сывороточного содержания маркеров системного воспаления ассоциировались в обеих группах больных с увеличением показателя инсулинорезистентности С-пептида.

У больных основной группы, получавших СРАР-терапию, через 6 нед. отмечалось статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 в крови (рис.).

Уровень VEGF в основной группе через 6 нед. наблюдения снизился больше, чем в группе сравнения, на $121,52 \pm 19,81$ и $17,46 \pm 0,85$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Сывороточное содержание ГЦ в основной группе снизилось к концу периода лечения больше, чем в группе сравнения, на $4,21 \pm 0,38$ и $1,03 \pm 0,25$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,001$).

В основной группе после проведения СРАР-терапии сывороточная концентрация ГЦ составила $6,95 \pm 0,79$ мкмоль/л и не отличалась от контрольных значений ($8,48 \pm 0,80$ мкмоль/л), $p > 0,1$. Плазменное содержание фрагментов протромбина 1 + 2 в основной группе через 6 нед. наблюдения снизилось на $7,64 \pm 3,17$ нг/мл, однако сохранялось повышенным ($108,27 \pm 6,08$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($90,2 \pm 3,76$ нг/мл), $p < 0,05$. В группе сравнения изменений этого показателя через 6 нед. не отмечалось.

После проведения СРАР-терапии в основной группе наблюдалось уменьшение содержания ФНО-α на $0,72 \pm 0,20$ пг/мл, в группе сравнения изменений не было. Отмечалось снижение уровня СРБ, более выраженное в основной группе, чем в группе сравнения, на $2,80 \pm 0,27$ и $0,83 \pm 0,21$ мг/л соответственно ($p < 0,001$). Определялось более выраженное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 в основной группе, чем в группе сравнения, на $2,87 \pm 0,22$ и $0,31 \pm 0,43$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). Концентрация в крови ИЛ-6 через 6 нед. наблюдения снизилась в основной группе и группе сравнения на $1,650 \pm 0,0762$ и $0,426 \pm 0,134$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$). В основной группе снижение сывороточного уровня С-пептида было более выражено, чем в группе сравнения, на $0,073 \pm 0,006$ и $0,028 \pm 0,006$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

На моделях множественного линейного регрессионного анализа проведена оценка причинно-след-

Таблица 1. Показатели тромбогенного риска и дисфункции эндотелия сосудов у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС до начала терапии

Table 1. Indices of thrombotic risk and vascular endothelial dysfunction in patients with concurrent COPD and OSA before therapy

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	X	± m	X	± m	X	± m	
ЭТ-1, фмоль/мл	0,56	0,09	1,18 ³	0,14	1,22 ³	0,16	> 0,1
VEGF, пг/мл	268,70	67,32	423,17 ¹	41,40	475,81 ²	24,29	> 0,1
ГЦ, мкмоль/л	8,48	0,80	11,16 ¹	1,18	12,28 ³	0,72	> 0,1
F1+2, нг/мл	90,20	3,76	115,94 ²	6,34	133,03 ³	6,59	> 0,05

Примечание: здесь и в табл. 2 статистически значимые различия с контрольной группой: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,01$; ³ – $p < 0,001$

Таблица 2. Показатели системного воспаления и С-пептид у больных с сочетанием ХОБЛ и СОАС до начала терапии

Table 2. Indicators of systemic inflammation and C-peptide in patients with concurrent of COPD and OSA before therapy

Показатель	Контрольная группа		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	X	± m	X	± m	X	± m	
СРБ, мг/л	3,30	0,10	8,72 ³	0,39	9,29 ³	0,28	> 0,1
ФНО-α, пг/мл	3,01	0,60	3,37	0,14	3,94	0,23	< 0,05
ИЛ-8, пг/мл	4,74	0,68	6,40 ¹	0,32	6,68 ²	0,25	> 0,1
ИЛ-6, пг/мл	3,00	0,34	4,13 ³	0,02	4,29 ³	0,08	> 0,1
С-пептид, нг/мл	1,040	0,090	1,796 ³	0,089	1,939 ³	0,099	> 0,1

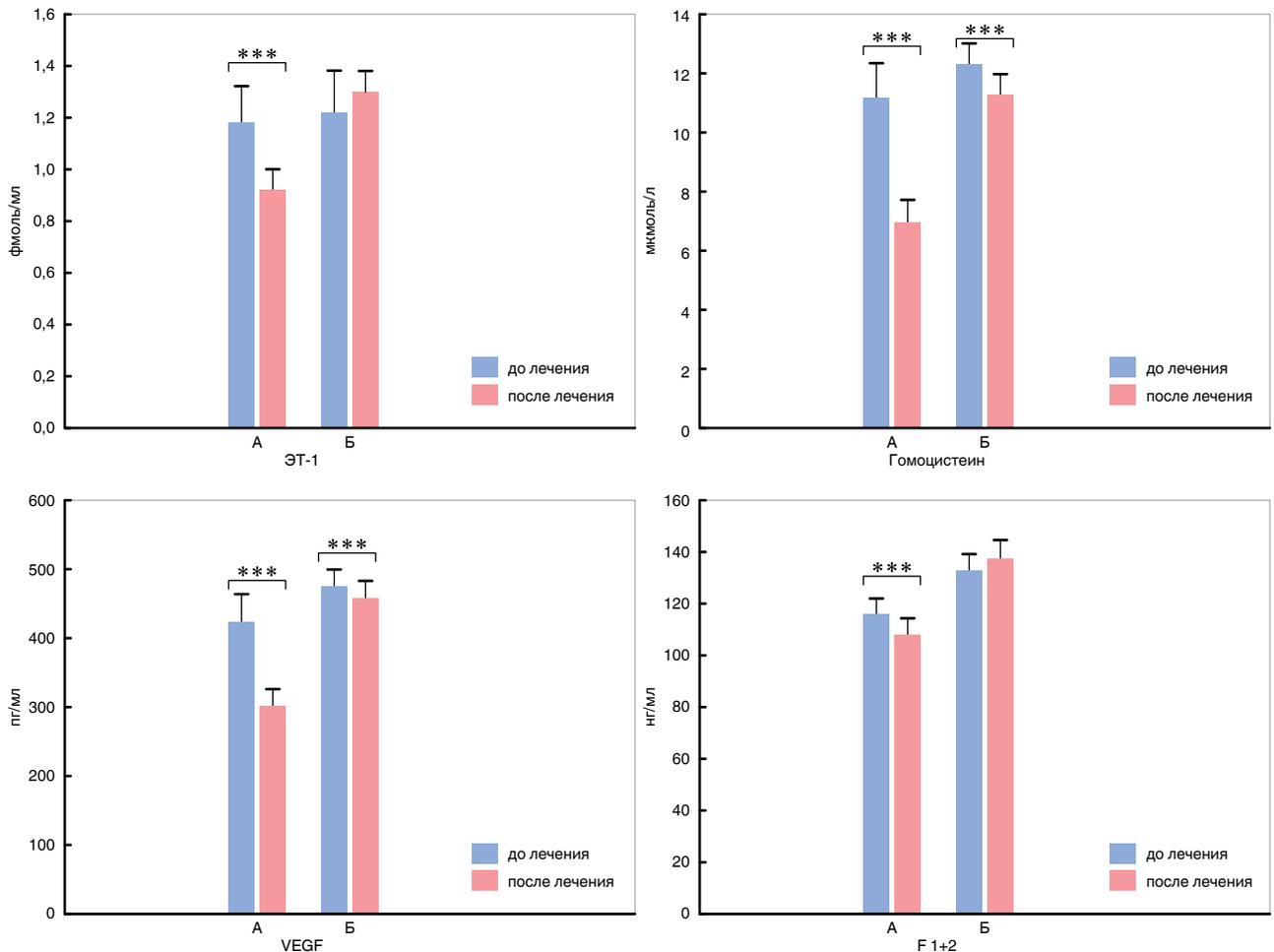


Рис. Динамика показателей дисфункции эндотелия и тромботического риска в основной группе – А и группе сравнения – Б. ЭТ-1 – эндотелин 1; VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста; F1+2 – фрагменты протромбина 1+2. *** – $p < 0,001$

Fig. Changes in the indicators of endothelial dysfunction and thrombotic risk in main group A and comparison group B. ET-1 – endothelin 1; VEGF – endothelial vascular growth factor; F1+2 – fragments of prothrombin 1+2. *** – $p < 0.001$

ственной связи маркеров ночной гипоксемии, системного воспаления, инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия сосудов с уровнем ГЦ крови (табл. 3). Полученные результаты позволили установить комплексное влияние продолжительности ночной гипоксемии с показателем $SaO_2 < 89\%$ и концентрации в крови эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) на содержание в крови ГЦ, имеющее сильную связь (множественный коэффициент корреляции $R = 0,975$) и высокую степень специфичности влияния на показатель ГЦ (коэффициент детерминации $R^2 = 0,951$). Отмечены высокая степень связи и специфичность комплексного влияния на уровень ГЦ крови показателей СРБ, С-пептида и VEGF ($R = 0,986$; $R^2 = 0,973$).

На модели множественного линейного регрессионного анализа проведена оценка комплексного влияния показателей системного воспаления и дисфункции эндотелия сосудов на маркер тромбоза – фрагменты протромбина 1 + 2 (табл. 4). Установлено комплексное влияние сывороточного содержания СРБ и VEGF на плазменную кон-

центрацию фрагментов протромбина 1 + 2, оцениваемое как сильное и специфичное ($R = 0,890$; $R^2 = 0,792$).

Результаты исследования продемонстрировали наличие обратной связи между показателем системного воспаления ИЛ-6, маркером сосудистой эндотелиальной дисфункции VEGF, факторами тромботического риска ГЦ, F1+2 и продолжительностью ночной гипоксемии (табл. 5).

Заключение

Особенностью исследования явилось включение пациентов, не имеющих персистирующей тяжелой гипоксемии, тяжелой гиперкапнии. Вследствие сочетания ХОБЛ и СОАС у этих больных на передний план выступили механизмы транзиторной ночной гипоксемии и системного воспаления, обусловленные связанными со сном расстройствами дыхания.

Гипергомоцистеинемия рассматривается как маркер раннего атеросклероза, атеротромбоза

Таблица 3. Множественные линейные регрессионные анализы влияния факторов ночной гипоксемии, системного воспаления, инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия сосудов на содержание гомоцистеина в крови

Table 3. Multiple linear regression analyses of the effect of factors of nocturnal hypoxemia, systemic inflammation, insulin resistance and vascular endothelial dysfunction on blood homocysteine

Показатель	Коэффициент регрессии ± σ	p
Множественные линейные регрессионные анализы влияния продолжительности ночной гипоксемии с показателем $S_{aO_2} < 89\%$ и дисфункции эндотелия сосудов на содержание гомоцистеина в крови		
продолжительность ночной гипоксемии с $S_{aO_2} < 89\%$	-0,00660 ± 0,00318	0,046
VEGF	0,0287 ± 0,00115	< 0,001
R = 0,975; R ² = 0,951; F = 346,424; p < 0,001		
Множественный линейный регрессионный анализ влияния маркеров системного воспаления, инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия сосудов на содержание гомоцистеина в крови		
СРБ	0,991 ± 0,100	< 0,001
С-пептид	2,009 ± 0,475	< 0,001
VEGF	0,00908 ± 0,00199	< 0,001
R = 0,986; R ² = 0,973; F = 672,679; p < 0,001		

Таблица 4. Множественный линейный регрессионный анализ влияния сывороточного содержания СРБ и VEGF на плазменный уровень фрагментов протромбина 1 + 2

Table 4. Multiple linear regression analysis of the effect of serum CRP and VEGF on the plasma level of prothrombin fragments 1+2

Показатель	Коэффициент регрессии ± σ	p
СРБ	-5,475 ± 2,076	< 0,011
VEGF	0,280 ± 0,0334	< 0,001
R = 0,890; R ² = 0,792; F = 108,831; p < 0,001		

Таблица 5. Множественный линейный регрессионный анализ влияния показателей системного воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска на продолжительность ночной гипоксемии с показателем $S_{aO_2} < 89\%$

Table 5. Multiple linear regression analysis of the effect of systemic inflammation, vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk on the duration of nocturnal hypoxemia with $S_{aO_2} < 9\%$

Показатель	Коэффициент регрессии ± σ	p
ИЛ-6	-51,238 ± 12,382	< 0,001
VEGF	-14,043 ± 6,583	0,001
ГЦ	0,802 ± 0,231	0,040
F1 + F2	-1,301 ± 0,535	0,020
R = 0,667; R ² = 0,445; F = 6,816; p < 0,001		

и венозных тромбоэмболических осложнений [2, 4, 7, 9, 12].

У больных ХОБЛ в сочетании с СОАС показатели содержания в крови ГЦ и фрагментов протромбина 1 + 2 находятся в тесной зависимости от продолжительности ночной гипоксемии, показателей С-реактивного белка, С-пептида и эндотелиального сосудистого фактора роста.

СРАР-терапия позволяет корректировать связанные со сном расстройства дыхания. Это ассоциируется со значительным снижением уровня ГЦ в крови, уменьшением плазменного содержания маркера тромбинемии фрагментов протромбина 1 + 2, что указывает на возможный потенциал использования этого лечебного метода в профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белевский А. С., ред. пер. с англ. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). М.: [Электронный ресурс]. Российское респираторное общество; 2014. Доступно на: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf [Дата обращения 10 мая, 2019].
- Момот А. П., Цывкина Л. П., Тараненко И. А. и др. (под науч. ред. А. П. Момота). Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография. Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2011. – 138 с.
- Синьков С. В., Заболотских И. Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2017. – 336 с.
- Чучалин А. Г., Цеймах И. Я., Момот А. П., Мамаев А. Н., Карбышев И. А., Строзенко Л. А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 12. – С. 18-23.
- Barbe F, Pépin J.-L. et al. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph [Electronic resource]; 2015. DOI: 10.1183/2312508X.erm6715. Available at: <https://books.ersjournals.com/content/obstructive-sleep-apnoea> [accessed on 10 May, 2019].
- Carroll B. J., Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? // *Vascular Medicine*. – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 388-399.
- Du W, Liu J, Zhou J, Ye D, OuYang Y, Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – № 13. – P. 665-674.
- Epstein L. J., Kristo D., Strollo P. J. Jr., Friedman N., Malhotra A., Patil S. P., Ramar K., Rogers R., Schwab R. J., Weaver E. M., Weinstein M. D. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults // *J. Clin. Sleep Med.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 263-276.
- Fimognari F. L., Loffredo L., Di Simone S., Sampietro F., Pastorelli R., Monaldo M., Violi F., D'Angelo A. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 654-659. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
- Garcia-Ortega A., Manas E., Lopez-Reyes R., Selma M. J., Garcia-Sanchez A., Oscullo G., Jimenez D., Martinez-Garcia M. A. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 2. pii: 1800893. DOI: 10.1183/13993003.00893-2018.
- Gunduz C., Basoglu O. K., Tasbakan M. S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms // *Clin. Respir. J.* 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 105-112. DOI: 10.1111/crj.12493.
- Li K., Zhang J., Qin Y., Wei Y.-X. Association between serum homocysteine level and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Hindawi BioMed Research International*. [Electronic resource]; 2017. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/7234528> [accessed on 20 August, 2019].
- Lippi G., Mattiuzzi C., Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 114, № 5. – P. 958-963. DOI: 10.1160/TH15-03-0188.
- Marin J. M., Soriano J. B., Carrizo S. J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 3. – P. 325-331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
- Mejza F, Lamprecht B, Niżankowska-Mogilnicka E., Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 485-494. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0078.
- Ota S., Wada H., Abe Y., Yamada E., Sakaguchi A., Nishioka J., Hatada T., Ishikura K., Yamada N., Sudo A., Uchida A., Nobori T. Elevated levels of prothrombin fragment 1 + 2 indicate high risk of thrombosis // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2008. – Vol. 14. – P. 279-285.
- Sanders M. H., Newman A. B., Haggerty C. L. et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep – disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, № 1. – P. 7-14. DOI: 10.1164/rccm.2203046.
- Soler X., Gaio E., Powell F.L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, № 8. – P. 1219-1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.
- Belevskiy A.S., eds. *Globalnaya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni lyogkikh. Peresmotr 2014.* (Russ. Ed.: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Review of 2014). Moscow, (Epub.), Rossiyskoye Respiratornoye Obschestvo Publ., 2014. Available: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf (Accessed 10.05.2019).
- Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. et al. (A.P. Momot, eds.), *Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti.* [Modern methods for recognizing the state of thrombotic readiness]. Barnaul, Izd-vo Alt. Un-ta Publ., 2011, 138 p.
- Sinkov S.V., Zabolotskikh I.B. *Diagnostika i korrektsiya rasstroystv sistemy gemostaza.* [Diagnosis and management of hemostasis system disorders]. 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2017, 336 p.
- Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P., Mamaev A.N., Karbyshv I.A., Strozhenko L.A. Thrombogenic risk factors in patients with the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 12, pp. 18-23. (In Russ.)
- Barbe F, Pépin J.-L. et al. Obstructive Sleep Apnoea. ERS Monograph. (Epub.), 2015, doi: 10.1183/2312508X.erm6715. Available: <https://books.ersjournals.com/content/obstructive-sleep-apnoea> (Accessed 10.05.2019).
- Carroll B.J., Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? *Vascular Medicine*, 2018, vol. 23, no. 4, pp. 388-399.
- Du W, Liu J, Zhou J, Ye D, OuYang Y, Deng Q. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, no. 13, pp. 665-674.
- Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J.Jr., Friedman N., Malhotra A., Patil S.P., Ramar K., Rogers R., Schwab R.J., Weaver E.M., Weinstein M.D. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.*, 2009, vol. 5, no. 3, pp. 263-276.
- Fimognari F.L., Loffredo L., Di Simone S., Sampietro F., Pastorelli R., Monaldo M., Violi F., D'Angelo A. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2009, vol. 9, pp. 654-659. doi: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
- Garcia-Ortega A., Manas E., Lopez-Reyes R., Selma M.J., Garcia-Sanchez A., Oscullo G., Jimenez D., Martinez-Garcia M.A. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 53, no. 2, pii: 1800893, doi: 10.1183/13993003.00893-2018.
- Gunduz C., Basoglu O.K., Tasbakan M.S. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin. Respir. J.*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 105-112. doi: 10.1111/crj.12493.
- Li K., Zhang J., Qin Y., Wei Y.-X. Association between serum homocysteine level and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Hindawi BioMed Research International*. Epub., 2017. Available: <https://doi.org/10.1155/2017/7234528> (Accessed 20.08.2019).
- Lippi G., Mattiuzzi C., Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb. Haemost.*, 2015, vol. 114, no. 5, pp. 958-963. doi: 10.1160/TH15-03-0188.
- Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 3, pp. 325-331. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
- Mejza F, Lamprecht B, Niżankowska-Mogilnicka E., Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2015, vol. 83, no. 6, pp. 485-494. doi: 10.5603/PiAP.2015.0078.
- Ota S., Wada H., Abe Y., Yamada E., Sakaguchi A., Nishioka J., Hatada T., Ishikura K., Yamada N., Sudo A., Uchida A., Nobori T. Elevated levels of prothrombin fragment 1+2 indicate high risk of thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2008, vol. 14, pp. 279-285.
- Sanders M.H., Newman A.B., Haggerty C.L. et al. Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep – disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, no. 1, pp. 7-14. doi: 10.1164/rccm.2203046.
- Soler X., Gaio E., Powell F.L. et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 8, pp. 1219-1225. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Цеймах Ирина Яковлевна

старший научный сотрудник лаборатории пульмонологии и хирургии.

E-mail: irintsei@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович

заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. И. И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии.

Тел.: +7 (385) 268-50-23.

E-mail: starok100@mail.ru

Цеймах Александр Евгеньевич

аспирант кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО.

Тел.: +7 (385) 268-43-96.

E-mail: alevtsei@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai State Medical University,
40, Lenin Ave., Barnaul,
Altrai Kray, 656038.

Irina Ya. Tseymakh

Senior Researcher of Pulmonology and Surgery Laboratory.

Email: irintsei@mail.ru

Yakov N. Shoykhet

Head of Intermediate Level Surgery and Hospital Surgery Department named after I.I. Neymark with Surgery Training Course.

Phone: +7 (385) 268-50-23.

Email: starok100@mail.ru

Aleksandr E. Tseymakh

Postgraduate Student of Oncology, Radiation Therapy and X-ray Diagnostics Department with Professional Development Training.

Phone: +7 (385) 268-43-96.

Email: alevtsei@rambler.ru

Поступила 15.08.2019

Submitted as of 15.08.2019



Пищевой статус и структура потребления макроэлементов у больных туберкулезом с различной лекарственной устойчивостью возбудителя

О. А. ПАСЕЧНИК¹, Е. А. ВИЛЬМС¹, Д. В. ТУРЧАНИНОВ¹, И. В. ЯРУСОВА², Т. Л. БАТИЩЕВА², С. В. СИТНИКОВА³

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

²БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, РФ

³БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка пищевого статуса и фактического питания больных туберкулезом органов дыхания с различной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. Оценка фактического питания больных туберкулезом проводилась с использованием стандартного опросника, содержащего вопросы, характеризующие количество потребляемых пищевых продуктов и блюд в домашних условиях в течение последних 30 дней, предшествовавших опросу. Определение антропометрических показателей и опрос проводили медицинские работники в момент поступления пациентов в стационар. Выборка пациентов сформирована в период с апреля по август 2018 г. из 300 больных туберкулезом органов дыхания, выделявших *M. tuberculosis*. Группу туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью составили 222 больных, группу с сохраненной чувствительностью *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам, а также с моно/полирезистентностью – 78 пациентов.

Результаты. Установлено, что домашнее питание больных активным туберкулезом органов дыхания характеризовалось несбалансированностью основных пищевых веществ и энергии. Выявлены: недостаток белка в рационе (в том числе животного происхождения) – у 80,6 ± 2,3% с глубиной более 55,7%; избыточное несбалансированное потребление жиров – у 66,6 ± 2,7%; недостаточное потребление пищевых волокон – у 45,0 ± 2,8%. Больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью потребляли больше энергии и макроэлементов (белков, жиров, пищевых волокон, животного белка, холестерина, жирных кислот) как в абсолютном выражении, так и относительно индивидуальной потребности, но вместе с тем имели худшие показатели пищевого статуса, 37,2% лиц имели недостаточность питания 1-3-й степени. При этом больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью значимо чаще имели ВИЧ-положительный статус, распространенный и хронический туберкулез, лечение которого само приводит к снижению аппетита, недоеданию, нарушению обмена и усвоения пищевых веществ.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, фактическое питание, пищевой статус

Для цитирования: Пасечник О. А., Вильмс Е. А., Турчанинов Д. В., Ярусова И. В., Батищева Т. Л., Ситникова С. В. Пищевой статус и структура потребления макроэлементов у больных туберкулезом с различной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 32-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-32-39>

Nutritional status and structure of macronutrient consumption in tuberculosis patients with different drug resistance profiles

O. A. PASECHNIK¹, E. A. VILMS¹, D. V. TURCHANINOV¹, I. V. YARUSOVA², T. L. BATISCHEVA², S. V. SITNIKOVA³

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

³Clinical TB Dispensary no. 4, Omsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the nutritional status and actual nutrition of respiratory tuberculosis patients with various drug resistance patterns.

Subjects and methods. The actual nutrition of tuberculosis patients was assessed using a standard questionnaire containing questions about the amount of food and meals consumed at home in the last 30 days preceding the survey. Assessment of anthropometric indicators and the survey were carried out by medical workers when the patients were admitted to hospital. Patients were enrolled from April to August 2018 out of 300 respiratory tuberculosis patients who had a positive result of a sputum test for *M. tuberculosis*. The multidrug resistant tuberculosis group consisted of 222 patients, while the group of those drug susceptible or having mono- or polyresistance included 78 patients.

Results. It was found out that the home diet of patients with active respiratory tuberculosis was imbalanced in respect of basic nutrients and energy. The following was detected: lack of protein in the diet (including the one of animal origin) in 80.6 ± 2.3% with a depth of more than 55.7%; excess unbalanced fat consumption in 66.6 ± 2.7%; insufficient consumption of dietary fiber in 45.0 ± 2.8%. Multidrug resistant tuberculosis patients consumed more energy and macronutrients (proteins, fats, dietary fiber, animal protein, cholesterol, and fatty acids) both in absolute terms and relative to individual needs, but at the same time they had worse nutritional status indicators; 37.2% of them had malnutrition of the 1st to 3rd degree. At the same time, patients with multidrug resistant tuberculosis were significantly more often HIV-positive, they had disseminated and chronic tuberculosis, the treatment of which itself lead to a decrease in appetite, malnutrition, metabolic and digestion disorders.

Key words: tuberculosis, drug resistance, actual nutrition, nutritional status

For citations: Pasechnik O.A., Vilms E.A., Turchaninov D.V., Yarusova I.V., Batischeva T.L., Sitnikova S.V. Nutritional status and structure of macronutrient consumption in tuberculosis patients with different drug resistance profiles. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 32-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-32-39>

Для корреспонденции:

Пасечник Оксана Александровна
E-mail: opasechnik@mail.ru

Correspondence:

Oksana A. Pasechnik
Email: opasechnik@mail.ru

Пищевой статус пациента – это комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих состояние здоровья и физического развития человека, обеспеченность организма энергией, пищевыми и биологически активными веществами, отражающих процессы ассимиляции пищи на клеточном и субклеточном уровнях, обеспечивающих реализацию адаптационного потенциала организма [1, 4].

Проблема адекватного питания населения и его роли в развитии социально значимых заболеваний всегда актуальна [2, 7, 9]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) признано, что отсутствие в ряде регионов мира продовольственной безопасности и плохое состояние питания населения вносят важный вклад в глобальное бремя заболевания туберкулезом [10, 17]. По оценкам ВОЗ, вклад нерационального питания в формирование новых случаев туберкулеза в мире в 2 раза больше в сравнении с вкладом ВИЧ-инфекции вследствие того, что влиянию алиментарных дисбалансов подвержена значительная часть населения [11, 17]. Данные систематического обзора позволили выявить тесную и согласованную логарифмическую зависимость между заболеваемостью туберкулезом и индексом массы тела (ИМТ) в странах с различным бременем заболевания. Было установлено снижение заболеваемости туберкулезом на 13,8% на единицу увеличения ИМТ для лиц, имеющих ИМТ 18,5-30,0 кг/м² [13]. Масштабное когортное исследование зависимости питания населения и заболеваемости туберкулезом показало, что люди с низким ИМТ, небольшим подкожным жиром или мышечной массой имели в 5,5-12,5 раза более высокий риск заболевания туберкулезом, чем люди с нормальным пищевым статусом. Было выявлено, что показатель заболеваемости активным туберкулезом у лиц с низким ИМТ составлял 260,2 на 100 тыс. населения, с нормальным ИМТ – 24,7 на 100 тыс. населения, с избыточным – 8,9, а у лиц с ожирением заболеваемость была минимальной и составила 5,1 на 100 тыс. населения [9].

Недоедание играет важную роль в формировании вторичного иммунодефицита, ухудшает врожденные и адаптивные иммунные реакции, необходимые для контроля латентной туберкулезной инфекции [9, 11]. Белково-энергетическая недостаточность оказывает прямое влияние на Т-лимфоциты, провоцирует атрофию тимуса, периферических лимфоидных органов, что в свою очередь формирует лейкопению, уменьшает соотношение CD4- и CD8-лимфоцитов, увеличивает количество незрелых Т-клеток в периферической крови. Люди с низким ИМТ имеют сниженные уровни циркулирующих провоспалительных (IFN- γ , TNF- α , IL-22, IL-1 α , IL-1 β и IL-6) цитокинов и при этом повышенные уровни регуляторных цитокинов (IL-10, TGF- β , IL-5, IL-13), что делает их восприимчивыми к заболеванию туберкулезом [9, 10]. Доказано,

что низкий ИМТ (< 18,5 кг/м²) был независимым фактором риска отсутствия абациллирования среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в течение 3 мес. от начала терапии [15]. У больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, имеющих признаки белково-энергетической недостаточности и низкий ИМТ, значительно чаще выявляли клинические признаки прогрессирования заболевания, возникновение более трех побочных эффектов противотуберкулезной химиотерапии (OR = 1,5; 95%-ный ДИ 1,1-2,1) в сравнении с пациентами с нормальным или избыточным ИМТ [16]. У больных туберкулезом с тяжелым недоеданием (ИМТ \leq 16,0 кг/м²) чаще выявлялась деструкция легочной ткани (OR = 4,6; 95%-ный ДИ 1,5-14,1), чем у пациентов с нормальным ИМТ, а также площадь поражения легких была в среднем на 16,2% больше, чем у лиц с нормальным ИМТ [12]. Кроме того, такой фактор, как недостаточная масса тела больного туберкулезом, значительно увеличивал риск смерти от туберкулеза (RR = 2,23; 95%-ный ДИ 1,09-4,59) и других причин, не связанных с туберкулезом (RR = 1,81; 95%-ный ДИ 1,29-2,55) в течение первых 8 нед. лечения [18].

В условиях распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью большое значение может иметь выявление дополнительных модифицируемых факторов, таких как питание, влияющих на развитие заболевания, эффективность лечения, а также снижение неблагоприятных исходов заболевания.

Цель исследования: оценка пищевого статуса и фактического питания больных туберкулезом органов дыхания с различной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы

Пищевой статус больных туберкулезом оценивался по антропометрическим показателям: рост, масса тела, ИМТ, окружность плеча (как один из критериев, помогающих оценить степень недостаточности питания) [1, 4, 8].

Оценка фактического питания больных туберкулезом проводилась методом анализа частоты потребления пищи, рекомендованным для эпидемиологических исследований питания населения [2]. Метод предполагает использование стандартного опросника, содержащего вопросы, характеризующие количество потребляемых пищевых продуктов и блюд в течение последних 30 дней до опроса. Определение антропометрических показателей и опрос в момент поступления пациентов в стационар проводили медицинские работники, обученные методике исследования. Таким образом, оценено внебольничное питание (в домашних условиях) в течение 1 мес. перед госпитализацией.

Выборка пациентов сформирована в период с апреля по август 2018 г. из поступивших на стационарное лечение в противотуберкулезные учреждения г. Омска 300 больных туберкулезом органов дыхания, выделявших *M. tuberculosis* с различной структурой лекарственной устойчивости. Мужчины составили 72,3% ($n = 217$), средний возраст – $42,2 \pm 0,7$ года, женщины – 27,7% ($n = 83$), средний возраст – $44,3 \pm 0,7$ года. Городскими жителями были 53,6% ($n = 161$) пациентов, у 31,3% ($n = 94$) выявлен положительный ВИЧ-статус.

Были установлены средние величины потребления энергии, макронутриентов, их уровень соответствия с нормами [3] с учетом рассчитанных величин индивидуальной потребности больных в белке, жирах, углеводах и энергии, определенных в зависимости от массы тела, возраста, пола, поправки на патологический процесс – формы и стадии болезни. Оценивались баланс внутри групп макронутриентов и некоторые другие гигиенические показатели полноценности рациона.

Расчет величин потребления и обеспеченности нутриентами проводился с помощью оригинальной компьютерной программы на основе модуля Visual Basic к MS Excel-2003, которая включала уточненную базу данных химического состава пищевых продуктов и блюд, подготовленную на основе справочных таблиц [6].

Анализ демографических и клинических данных пациентов исследуемых групп проведен с помо-

щью показателя отношения превалентности и его доверительных интервалов (PR – prevalence ratio). Средние выборочные значения количественных признаков и показателей приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M – среднее значение, SE – стандартная ошибка среднего. Для сравнения количественных данных двух независимых групп использован U-критерий Манна – Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Для характеристики пищевого статуса больных туберкулезом с разной структурой лекарственной устойчивости возбудителя пациенты были разделены на две группы: группу туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) составили 222 больных, группу ТБ – 78 больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, а также с моно/полирезистентностью (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в группе ТБ-МЛУ преобладали лица мужского пола (PR = 1,27, $p = 0,015$), молодого трудоспособного возраста – 18-44 года (PR = 1,57, $p = 0,000$), проживающие в городе (PR = 1,47, $p = 0,010$), страдающие хронически текущим туберкулезом (PR = 3,8, $p = 0,006$), ВИЧ-положительные (PR = 7,9, $p = 0,000$), с рецидивом заболевания туберкулезом (PR = 0,49, $p = 0,000$).

Таблица 1. Демографическая и клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Demographic, clinical and epidemiological characteristics of patients enrolled into the study

Характеристики	ТБ-МЛУ ($n = 222$)		ТБ ($n = 78$)		PR	95%-ный ДИ	p-level
	абс.	%	абс.	%			
Мужчины	170	76,6	47	60,3	1,27*	1,04-1,54	0,015
Женщины	52	23,4	31	39,7	1	-	
Возраст, лет							
18-44	160	72,1	37	47,4	1,57*	1,18-1,94	0,000
45 и старше	62	27,9	41	52,6	1	-	
Городские жители	130	58,5	31	39,4	1,47*	1,09-1,97	0,010
Впервые выявленные больные	94	42,3	67	85,9	0,49*	0,41-0,58	0,000
Рецидивы туберкулеза	128	57,7	11	14,1	1	-	
Клиническая форма туберкулеза							
Очаговая	3	1,3	4	5,1	0,34	0,07-1,48	0,152
Инfiltrативная	126	56,8	55	70,5	1	-	
Фиброзно-кавернозная	45	20,3	4	5,1	3,8*	1,45-10,33	0,006
Диссеминированная	20	9,0	5	6,4	1,64	0,64-4,17	0,29
Генерализованная	6	2,7	1	1,3	2,54	0,31-20,6	0,38
Цирротическая	7	3,1	0	0	6,26	0,36-107,9	0,206
Прочие	15	6,8	9	11,6	0,75	0,34-1,63	0,47
ВИЧ-статус							
Положительный	90	40,5	4	5,1	7,9*	3,00-20,8	0,000
Отрицательный	132	59,5	74	94,9	1	-	

Примечание: * – различия между группами статистически значимы

Оценка антропометрических показателей в анализируемых группах не выявила значимых различий по массе тела (табл. 2). При этом пациенты ТБ-МЛУ группы отличалась более высоким ростом с медианой 1,72 (1,67-1,79) ($p = 0,000028$) и большей окружностью плеча – медиана 23,22 см (20,0-26,0) ($p = 0,000$). На наш взгляд, такие различия обусловлены преобладанием в группе ТБ-МЛУ мужчин молодого возраста.

ИМТ значимо различался в анализируемых группах: у пациентов группы ТБ-МЛУ он был ниже (20,07 кг/м²), а в группе ТБ – выше (21,55 кг/м², $p = 0,0017$). Хотя в сравниваемых группах ИМТ был в пределах нормальных значений (18,5-24,9 кг/м²), он был значительно ниже популяционных медиан, которые составляют не менее 26,5 кг/м² и находятся в диапазоне показателей, характеризующих массу тела как избыточную [5].

Оценка пищевого статуса по показателю ИМТ выявила недостаточность питания разной степени у трети обследованных больных, в том числе недостаточность питания 1-й степени имели 19,3% пациентов, 2-й степени – 11,7%, 3-й степени – 2% пациентов (табл. 3). Нормальный ИМТ оказался у 57,7% пациентов. Доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением не превышала 10% (7,3 и 2,0% соответственно), что существенно ниже популяционных показателей (65-70%) [7].

В исследуемых группах нарушения пищевого статуса в виде недостаточности питания были более распространены в группе ТБ-МЛУ, чем в группе ТБ: 37,2 и 20,4% соответственно ($p < 0,01$).

В нашем исследовании по величине суточных энергозатрат большинство обследованных пациентов (46,5 ± 2,9%) относились к первой группе

физической активности (очень низкая), физиологическая потребность в энергии для данной группы составляет 1 800-2 000 ккал/сут для женщин и 2 100-2 450 ккал/сут для мужчин. Вторую группу физической активности (низкая) имели 44,7 ± 2,9%, потребность в энергии для данной группы составляла 2 100-2 200 ккал/сут для женщин и 2 500-2 800 ккал/сут для мужчин. Доля обследованных с третьей и четвертой группами (средней и высокой физической активности) была невелика и составила 7,4 ± 1,5 и 1,4 ± 0,67% соответственно, физиологическая потребность в энергии у них составляла 2 950-3 850 ккал/сут для мужчин и 2 500-3 050 ккал/сут для женщин [3].

Несмотря на то что у большинства пациентов отмечена низкая физическая активность, у 37,3 ± 2,7% из них энергетическая ценность рациона не покрывала суточные энергозатраты организма, только у 22,3 ± 2,4% пациентов она соответствовала принятым нормам. У 40,3 ± 2,8% больных туберкулезом рацион характеризовался избыточной энергоценностью. Описанная структура имела различия в сравниваемых группах пациентов. В группе ТБ-МЛУ 34% пациентов получали с пищей недостаточное количество энергии, избыточным потреблением энергии характеризовались 41,9% пациентов. В группе ТБ у 46,2% энергетическая ценность не покрывала энергозатраты, с адекватным потреблением энергии были 19,2% пациентов, с избыточным – 43,6%.

Показатель энергетической ценности питания характеризует количественный состав пищи, в то время как полноценность питания зависит от качественного состава пищи, содержания в ней необходимого количества отдельных пищевых веществ, выполняющих пластические и регулятор-

Таблица 2. Антропометрические показатели больных туберкулезом, включенных в исследование

Table 2. Anthropomorphic characteristics of tuberculosis patients enrolled into the study

Показатель	Группа ТБ-МЛУ (n = 222)	Группа ТБ (n = 78)	p-level (U-критерий Манна – Уитни)
Масса тела, кг	60,0 (53,0-66,75)	58,5 (52,0-70,0)	0,788
Рост, м	1,72 (1,67-1,79)	1,67 (1,58-1,75)	0,000028
Индекс массы тела, кг/м ²	20,07 (18,06-22,21)	21,55 (19,65-23,94)	0,0017
Окружность плеча, см	23,22 (20,0-26,0)	20,24 (19,0-21,0)	0,000

Таблица 3. Структура нарушений пищевого статуса по показателю индекса массы тела (%)

Table 3. The structure of nutritional status disorders as per body mass index (%)

Показатель	Всего (n = 300) %	Группа ТБ-МЛУ (n = 222) %	Группа ТБ (n = 78) %
Недостаточность питания 3-й степени (ИМТ ≤ 16,0 кг/м ²)	2,0	2,2	1,2
Недостаточность питания 2-й степени (ИМТ 16,0-16,99 кг/м ²)	11,7	12,4	10,8
Недостаточность питания 1-й степени (ИМТ 17,0-18,49 кг/м ²)	19,3	22,6	8,4
Всего недостаточность питания 1-3-й степени	33,0	37,2	20,4
Нормальная масса тела (ИМТ 18,50-24,99 кг/м ²)	57,7	56,6	62,6
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0-30,0 кг/м ²)	7,3	4,9	13,2
Ожирение (ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²)	2,0	1,3	3,6
Итого (%)	100,0	100,00	100,00

ные функции, а также удовлетворяющие вкусовые запросы, создающие чувство сытости. Важны не только абсолютное содержание белков, жиров и углеводов, но и количественное соотношение между ними, что определяет показатель сбалансированности питания.

В данном исследовании соотношение белков, жиров и углеводов по массе в среднем составляло 1 : 1,23 : 4,30 при наиболее благоприятном соотношении для взрослого населения 1 : 1 : 4 (табл. 4). У 88,0 ± 1,9% обследованных отмечена разбалансированность рациона по этому показателю, в том числе у 59,0% она носила абсолютный характер, у 29% была относительной в связи с недостаточным потреблением белка.

Для больных активным туберкулезом рекомендовано суточное потребление белка в количестве 130 г/сут, однако в нашем исследовании у 85,3% больных данная рекомендация не выполнялась с глубиной недостатка 42,4%. Количество белка в рационе больных туберкулезом в связи с усиленным белковым распадом должно составлять от 1,5 до 2,5 г/кг массы тела [4], однако этому критерию не соответствовало питание 52,0% обследованных.

В группе ТБ-МЛУ доля лиц с недостатком белка в рационе составила 66,2 ± 3,1% и была несколько ниже аналогичного показателя в группе ТБ (74,4 ± 4,4%; $p > 0,05$). Недостаток белка в рационе в большей степени был характерен для впервые выявленных больных туберкулезом (69,1%).

Медианы содержания белка в рационе пациентов анализируемых групп значительно отличались и составляли 86,98 и 64,79 г соответственно ($p = 0,0012$). В группе ТБ-МЛУ у больных с впервые выявленным туберкулезом медиана суточного потребления белка составила 81,39 г, у больных с рецидивом – 88,02 г, в группе ТБ – 74,6 и 87,6 г соответственно.

Качество пищевого белка определяется наличием в нем полного набора незаменимых аминокислот в определенном количественном соотношении с заменимыми аминокислотами. В целом у исследуемых лиц доля животного белка в рационе составила лишь 38,3 ± 2,8% (при рекомендуемом не менее 50%). Недостаток поступающих с пищей белков животного происхождения был выявлен у 78,3% исследуемых с глубиной более 47,7%. В группе ТБ-МЛУ недостаток белка животного происхождения в рационе не

Таблица 4. Медианы среднесуточного потребления нутриентов больными исследуемых групп

Table 4. Medians of the average daily nutrient consumption by patients of the studied groups

Нутриенты	Всего (n = 300)	Группа ТБ-МЛУ (n = 222)	Группа ТБ-МЛУ (n = 78)	p-level (U-критерий Манна – Уитни)
Калорийность, ккал	2 809,29	2 917,88	2 230,4	0,0078
Белки, г	82,54	86,98	64,79	0,0012
Животный белок, г	31,62	32,53	27,49	0,0337
Жиры, г	101,9	105,69	76,84	0,0042
Углеводы (всего), г	355,07	370,36	330,65	0,0346
Пищевые волокна, г	21,99	22,41	17,70	0,0211
Простые сахара, г	172,46	171,57	172,36	0,6751
Холестерин, г	0,33	0,35	0,22	0,0060
Насыщенные ЖК*, г	26,93	29,20	18,81	0,0045
Мононенасыщенные ЖК, г	31,26	32,47	24,83	0,0184
Полиненасыщенные ЖК, г	23,13	24,53	16,69	0,0023
Незаменимые аминокислоты (всего), мг	28 146,31	29 332,39	21 784,96	0,0009
Валин, мг	4 080,68	4 294,74	3 337,27	0,0011
Изолейцин, мг	3 532,22	3 675,29	2 708,80	0,0010
Лейцин, мг	5 986,43	6 314,36	4 651,26	0,0014
Лизин, мг	4 719,51	4 912,04	3 794,33	0,0031
Метионин, мг	1 648,96	1 735,42	1 253,21	0,0009
Треонин, мг	3 119,53	3 223,85	2 375,09	0,0011
Триптофан, мг	1 018,51	1 066,63	781,44	0,0009
Фенилаланин, мг	3 548,60	3 764,90	2 767,10	0,0005
Триглицериды, г	66,66	72,61	49,86	0,0069
Фосфолипиды, г	3,84	3,94	3,23	0,0075
Линолевая кислота ω-6, г	15,55	16,30	11,95	0,0088
Линоленовая кислота ω-3, г	0,69	0,71	0,65	0,0739
Арахидоновая кислота ω-6, г	0,34	0,37	0,25	0,0008
Отношение ω-6/ω-3	20,64	20,43	21,55	0,5373

Примечание: ЖК* – жирные кислоты

отличался значимо от группы ТБ (соответственно 66,2 и 74,4%, $p > 0,05$).

Медиана потребления жиров у обследованных пациентов составила 101,9 г/сут. Жиры растительного происхождения в рационе больных занимали 44,8% от общего количества липидов (рекомендуемый показатель – не менее 30%), что можно оценить положительно. Несмотря на то что у обследуемых (66,6 ± 2,7%) выявлен избыток жиров в рационе, доля пациентов с недостатком жиров составляла 28,2 ± 5,0%.

Структура потребления жиров в целом характеризовалась несбалансированностью и избыточным потреблением ряда липидов. В группе ТБ-МЛУ избыток в рационе триглицеридов выявлен у 84,7% пациентов, насыщенных жирных кислот – у 49,5%, мононенасыщенных жирных кислот – у 57,7% пациентов, холестерина – у 57,2% обследованных. В группе ТБ избыток триглицеридов был у 81,7 ± 2,2% обследованных, насыщенных жирных кислот – у 52,0 ± 2,9%, мононенасыщенных жирных кислот – у 62,70 ± 2,79%, холестерина – у 51,0 ± 2,8% пациентов.

И, наоборот, отмечено недостаточное количество в рационе большинства больных ряда необходимых жировых компонентов. Так, например, полиненасыщенные жирные кислоты оказались в недостатке у 41,0% больных туберкулезом, в том числе в группе ТБ-МЛУ – у 35,6%, в группе ТБ – у 56,4%. Недостаток арахидоновой кислоты выявлен у 44,6 и 64,1% пациентов соответственно. Недостаток в рационе такого важного компонента, как фосфолипиды, выявлен у 52,6 и 36,5% соответственно. Отношение омега-6 к омега-3 составило 20,6 : 1, что в 2-4 раза превышало норму (оптимальное соотношение в суточном рационе омега-6/омега-3 полиненасыщенных жирных кислот составляет 5-10 : 1).

По причине избыточного потребления жиров среднее соотношение энергетических квот макроэлементов в рационах несколько отличалось от рекомендуемого и составляло 12,1 : 32,9 : 55,0 (при рекомендуемом 12 : 30 : 58).

Содержание углеводов в анализируемых рационах больных туберкулезом было в пределах ре-

комендуемых величин (355,1 г/сут). По уровню потребления сахаров межгрупповых отличий не выявлено. Потребление пищевых волокон пациентами группы ТБ-МЛУ составило более 20 г/сут, однако в рационе 34,2% больных эта норма не выполнялась. Содержание пищевых волокон в рационе больных группы ТБ не соответствовало нормам у большинства исследуемых и составило в среднем 17,7 г.

Одним из альтернативных показателей, позволяющих оценить недостаточность питания, является показатель окружности плеча, который хорошо коррелирует с ИМТ и может использоваться в дополнение к нему или в качестве его замены, если пациент не может быть взвешен или измерен. Установлено, что окружность плеча ≤ 22,5 см для обоих полов соответствует ИМТ < 18,5 кг/м² и характеризует недостаточность питания пациентов [1, 8, 14].

Заключение

Установлено, что домашнее питание больных активным туберкулезом органов дыхания характеризовалось несбалансированностью основных пищевых веществ и энергии. Больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью потребляли больше энергии и макроэлементов (белков, жиров, пищевых волокон, животного белка, холестерина, жирных кислот) как в абсолютном выражении, так и относительно индивидуальной потребности, но вместе с тем имели худшие показатели пищевого статуса, 37,2% лиц имели недостаточность питания 1-3-й степени. При этом больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью значимо чаще имели ВИЧ-положительный статус, а также распространенные хронические формы заболевания, лечение которых в свою очередь приводит к снижению аппетита, недоеданию, нарушению обмена и усвоения пищевых веществ, увеличению катаболических процессов в результате высокой бактериальной нагрузки, побочного действия лекарственных препаратов, их взаимодействия, гепатотоксичности и, как следствие, снижению массы тела и ухудшению показателей пищевого статуса.

Благодарность: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-013-00387.

Acknowledgment: This study was financially supported by the Russian Foundation for Fundamental Research as part of Research Project No. 18-013-00387.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса: [электронный ресурс]; Доступно на: http://www.dietology-ion.ru/images/Recom_clinic.pdf.
2. Мартинчик А. Н., Маев И. В., Петухов А. Б. Питание человека (основы нутрициологии). – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 576 с.
3. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 36 с.
4. О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации: приказ от 5 августа 2003 г. № 330 / Минздрав РФ // КонсультантПлюс: справ.-правовая система. – Электрон. дан.
5. Руднев С. Г., Соболева Н. П., Стерликов С. А., Николаев Д. В., Старунова О. А., Черных С. П., Ерыкова Т. А., Колесников В. А., Мельниченко О. А., Пономарева Е. Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 493 с.
6. Скурихин И. М., Тутельян В. А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания: [справочник]. – М.: ДеЛи принт, 2007. – 275 с.
7. Турчанинов Д. В., Вильмс Е. А., Турчанинова М. С., Шупина М. И. Нарушения структуры питания населения Западной Сибири как фактор риска формирования болезней системы кровообращения // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – Т. 2, № 47. – С. 56-61.
8. Benítez Brito N., Suárez Llanos J. P., Fuentes Ferrer M., Oliva García J. G., Delgado Brito I. et al. Relationship between mid-upper arm circumference and body mass index in patients // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0160480.
9. Cegielski J. P., Arab, L., Cornoni-Huntley J. Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971-1992 // Am. J. Epidemiol. – 2012. – Vol. 176, № 5. – P. 409-422.
10. Chandrasekaran P., Saravanan N., Bethunaickan R., Tripathy S. Malnutrition: modulator of immune responses in tuberculosis // Front. Immunol. – 2017. – № 8. – P. 1316.
11. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T. D., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – № 6. – CD006086.
12. Hoyt K. J., Sarkar S., White L., Joseph N. M., Salgame P., Lakshminarayanan S., Hochberg N. S. Effect of malnutrition on radiographic findings and mycobacterial burden in pulmonary tuberculosis // PLoS one. – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. e0214011.
13. Lönnroth K., Williams B. G., Cegielski P., Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index // Intern. J. Epidemiology. – 2010. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 149-155.
14. Oxlade O., Huang C. C., Murray M. Estimating the impact of reducing under-nutrition on the tuberculosis epidemic in the Central Eastern States of India: a dynamic modeling study // PLoS one. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0128187.
15. Park H. O., Kim S. H., Moon S. H., Byun J. H., Kim J. W., Lee C. E., Yang J. H. Association between body mass index and sputum culture conversion among south korean patients with multidrug resistant tuberculosis in a tuberculosis referral hospital // Infection & chemotherapy. – 2016. – Vol. 48, № 4. – P. 317-323.
16. Podewils L. J., Holtz T., Riekstina V., Skripconoka V., Zarovska E., Kirvelaite G., Kreigere E., Leimane V. Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course, and mortality in MDR-TB patients // Epidem. Infect. – 2011. – Vol. 139, № 1. – P. 113-120.
17. WHO: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/eng>.
18. Yen Y.F., Tung F.I., Ho B.L., Lai Y.J. Underweight increases the risk of early death in tuberculosis patients // Br. J. Nutr. – 2017. – Vol. 118, № 12. – P. 1052-1060.
1. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i korrektsii narusheniy pischevogo statusa.* [Guidelines for the diagnosis and management of eating disorders]. (Epub.) Available: http://www.dietology-ion.ru/images/Recom_clinic.pdf.
2. Martinchik A.N., Maev I.V., Petukhov A.B. *Pitanie cheloveka (osnovy nutritsiologii)*. [Human nutrition (basics of nutritional science)]. Moscow, VUNMTS MZ RF Publ., 2002, 576 p.
3. *Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pischevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii: Metodicheskie rekomendatsii.* [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Guidelines]. Moscow, Federalny Tsentr Gigieny i Epidemiologii Rospotrebnadzora Publ., 2009, 36 p.
4. On Measures Aimed to Improve Nutritional Therapy in Medical Units of the Russian Federation: Edict no. 330 by the Russian Ministry of Health as of August 5, 2003. (In Russ.)
5. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolaev D.V., Starunova O.A., Chernykh S.P., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Melnichenko O.A., Ponomareva E.G. *Bioimpedansnoe issledovanie sostava tela naseleniya Rossii.* [Bioimpedance study of body composition of the population of Russia]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2014, 493 p.
6. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. *Tablitsy khimicheskogo sostava i kaloriynosti rossyskikh produktov pitaniya: spravochnik.* [Tables of the chemical composition and calories of Russian food. Reference Book]. Moscow, Deli Print Publ., 2007, 275 p.
7. Turchaninov D.V., Vilms E.A., Turchaninova M.S., Shupina M.I. Disorders in the nutritional structure of the population of Western Siberia as a risk factor for circulatory system disorders. *Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina*, 2013, vol. 2, no. 47, pp. 56-61. (In Russ.)
8. Benítez Brito N., Suárez Llanos J.P., Fuentes Ferrer M., Oliva García J.G., Delgado Brito I. et al. Relationship between mid-upper arm circumference and body mass index in patients. *PLoS one*, 2016, vol. 11, no. 8, pp. e0160480.
9. Cegielski J.P., Arab, L., Cornoni-Huntley J. Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971-1992. *Am. J. Epidemiol.*, 2012, vol. 176, no. 5, pp. 409-422.
10. Chandrasekaran P., Saravanan N., Bethunaickan R., Tripathy S. Malnutrition: modulator of immune responses in tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2017, no. 8, pp. 1316.
11. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T. D., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016, no. 6, CD006086.
12. Hoyt K.J., Sarkar S., White L., Joseph N.M., Salgame P., Lakshminarayanan S., Hochberg N.S. Effect of malnutrition on radiographic findings and mycobacterial burden in pulmonary tuberculosis. *PLoS one*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. e0214011.
13. Lönnroth K., Williams B.G., Cegielski P., Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Intern. J. Epidemiology*, 2010, vol. 39, iss. 1, pp. 149-155.
14. Oxlade O., Huang C.C., Murray M. Estimating the impact of reducing under-nutrition on the tuberculosis epidemic in the Central Eastern States of India: a dynamic modeling study. *PLoS one*, 2015, vol. 10, no. 6, pp. e0128187.
15. Park H.O., Kim S.H., Moon S.H., Byun J.H., Kim J.W., Lee C.E., Yang J.H. Association between body mass index and sputum culture conversion among south korean patients with multidrug resistant tuberculosis in a tuberculosis referral hospital. *Infection & Chemotherapy*, 2016, vol. 48, no. 4, pp. 317-323.
16. Podewils L.J., Holtz T., Riekstina V., Skripconoka V., Zarovska E., Kirvelaite G., Kreigere E., Leimane V. Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course, and mortality in MDR-TB patients. *Epidem. Infect.*, 2011, vol. 139, no. 1, pp. 113-120.
17. WHO: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/eng>.
18. Yen Y.F., Tung F.I., Ho B.L., Lai Y.J. Underweight increases the risk of early death in tuberculosis patients. *Br. J. Nutr.*, 2017, vol. 118, no. 12, pp. 1052-1060.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ ФР РФ,
644050, г. Омск, ул. Мира, д. 9.

Omsk State Medical University,
9, Mira Ave.,
Omsk, 644050

Пасечник Оксана Александровна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры эпидемиологии.
Тел.: 8 (3812) 65-06-54.
E-mail: opasechnik@mail.ru

Вильмс Елена Анатольевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры эпидемиологии.
Тел.: 8 (3812) 65-06-54.
E-mail: wilms26@yandex.ru

Турчанинов Денис Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой гигиены, питания человека.
Тел.: 8 (3812) 60-54-18.
E-mail: omskgsen@yandex.ru

БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер»,
644058, г. Омск, ул. Целинная, д. 2.

Ярусова Ирина Владимировна

заведующая централизованной бактериологической
лабораторией.
Тел.: 8 (3812) 42-13-11.
E-mail: i.v.yarusova@mail.ru

Батищева Татьяна Леонидовна

заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (3812) 42-44-86.

Ситникова Светлана Владимировна

БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»,
заместитель главного врача по медицинской части.
644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8А.
Тел.: 8 (3812) 95-68-20.
E-mail: sveta_kptd@mail.ru

Oksana A. Pasechnik

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Epidemiology Department.
Phone: +7 (3812) 65-06-54.
Email: opasechnik@mail.ru

Elena A. Vilms

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Epidemiology Department.
Phone: +7 (3812) 65-06-54.
Email: wilms26@yandex.ru

Denis V. Turchaninov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Hygiene and Human Nutrition Department.
Phone: +7 (3812) 60-54-18.
Email: omskgsen@yandex.ru

Clinical TB Dispensary,
2, Tselinnaya St., Omsk, 644058.

Irina V. Yarusova

Head of Central Bacteriological Laboratory.
Phone: +7 (3812) 42-13-11.
Email: i.v.yarusova@mail.ru

Tatiana L. Batischeva

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Phone: +7 (3812) 42-44-86.

Svetlana V. Sitnikova

Clinical TB Dispensary no. 4,
Deputy Head Doctor for Medical Activities.
8A, Khimikov St.,
Omsk, 644050.
Phone: +7 (3812) 95-68-20.
Email: sveta_kptd@mail.ru

Поступила 13.03.2019

Submitted as of 13.03.2019



Проблема отказов от иммунодиагностики туберкулеза: результаты многоцентрового социологического исследования

Т. Н. КАЗЫКИНА¹, С. А. СТЕРЛИКОВ¹, Е. С. БОРИСОВА², Н. В. ГРИПЕКИНА³, Е. Н. ДОЛЖЕНКО⁴, Ж. В. ЕЛЕНКИНА⁵, Л. В. КОЗЛОВА⁶, Б. М. МАЛИЕВ⁷, П. А. ФАДЕЕВ⁸, В. А. ХОРОТЭТТО⁹

¹ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

²ТКУЗ ЛО «Областная туберкулезная больница в городе Выборге», г. Выборг, РФ

³ТБУЗ «Чукотская окружная больница», г. Анадырь, РФ

⁴ТБУЗ «Рязанский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Рязань, РФ

⁵БУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, РФ

⁶ТБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии», г. Симферополь, РФ

⁷ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ, РФ

⁸ТБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», г. Чита, РФ

⁹ТБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной противотуберкулезный диспансер», г. Салехард, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на репрезентативной выборке изучить причины отказа законных представителей детей от проведения мероприятий по массовой иммунодиагностике туберкулеза и наметить возможные пути корректировки данного негативного явления.

Материалы и методы: одномоментное многоцентровое исследование. В 8 субъектах Российской Федерации проведено анкетирование 1 059 законных представителей детей, отказывающихся от мероприятий по массовой иммунодиагностике туберкулеза. Установлено, что основными причинами их отказа явились: страх побочных реакций и осложнений (32,6%), недоверие качеству теста (29,7%), отсутствие смыслового мотива обследования ребенка на туберкулез. У 72,2% респондентов установлена недостаточная информированность о проблеме туберкулеза – ее отрицание или смещение в иную социальную среду, что явилось благодатной почвой для негативной информации, получаемой по различным каналам. Для решения данной проблемы необходимо активизировать санитарно-просветительскую работу с различными группами населения, в том числе работу с религиозными общинами. Дополнительными ресурсами могут быть: использование тематической целевой социальной рекламы, которая позволит вести санитарную пропаганду среди 33,1% лиц, не желающих получать информацию о туберкулезе, расширение нормативной базы для применения альтернативных методов обследования на туберкулез.

Ключевые слова: профилактика туберкулеза, отказы от иммунодиагностики туберкулеза, отказы от туберкулинодиагностики, санитарно-просветительская работа

Для цитирования: Казыкина Т. Н., Стерликов С. А., Борисова Е. С., Грипекина Н. В., Долженко Е. Н., Еленкина Ж. В., Козлова Л. В., Малиев Б. М., Фадеев П. А., Хоротэтто В. А. Проблема отказов от иммунодиагностики туберкулеза: результаты многоцентрового социологического исследования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 40-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-40-47>

The problem of refusal from immunodiagnosis of tuberculosis: results of a multi-center sociological study

T. N. KAZYKINA¹, S. A. STERLIKOV¹, E. S. BORISOVA², N. V. GRIPEKINA³, E. N. DOLZHENKO⁴, ZH. V. ELENKINA⁵, L. V. KOZLOVA⁶, B. M. MALIEV⁷, P. A. FADEEV⁸, V. A. KHOROTETTO⁹

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

²Regional Vyborg TB Hospital, Vyborg, Russia

³Chukotka Regional Hospital, Anadyr, Russia

⁴Razyan Regional Clinical TB Dispensary, Razyan, Russia

⁵Republican TB Dispensary, Cheboksary, Russia

⁶Crimea Republican Clinical Center of Phthisiology and Pulmonology, Simferopol, Russia

⁷North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

⁸Zabaikalsk Regional Clinical Phthisiopulmonary Center, Chita, Russia

⁹Yamalo-Nenets Regional TB Dispensary, Salekhard, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the reasons for the refusal of legally authorized representatives of children to conduct mass immunodiagnosis of tuberculosis using a representative sample of population and to outline possible ways to change this negative situation.

Subjects and methods: A cross-sectional multi-center study was conducted. In 8 regions of the Russian Federation, the survey was conducted in 1,059 legally authorized representatives of children refusing to undergo mass immunodiagnosics of tuberculosis. The following main reasons for refusal were found out: fear of side effects and complications (32.6%), distrust in the quality of the test (29.7%), lack of understanding of the need to examine a child for tuberculosis. 72.2% of respondents demonstrated poor awareness of the problem of tuberculosis – they denied this problem or associated it with a different social environment, which was fertile ground for negative information received through various channels. To solve this problem, it is necessary to intensify health education in various groups of the population, including work with religious communities. Additional resources can be used such as targeted social advertisements, which will allow covering with health education propaganda of 33.1% of people who do not want to receive information about tuberculosis, expanding the regulation for the use of alternative methods of screening for tuberculosis.

Key words: prevention of tuberculosis, refusals from immunodiagnosis of tuberculosis, refusals from tuberculin diagnosis, health education

For citations: Kazykina T.N., Sterlikov S.A., Borisova E.S., Gripekina N.V., Dolzhenko E.N., Elenkina Zh.V., Kozlova L.V., Maliev B.M., Fadeev P.A., Khorotetto V.A. The problem of refusal from immunodiagnosis of tuberculosis: results of a multi-center sociological study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 40-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-40-47>

Для корреспонденции:

Казыкина Татьяна Николаевна
E-mail: tnk_kazikina@mail.ru

Correspondence:

Tatiana N. Kazykina
Email: tnk_kazikina@mail.ru

Охват детей периодическими осмотрами на туберкулез в России традиционно высок: в 2018 г. он составил 87,7%, в том числе детей в возрасте 0-14 лет – 86,3%. При периодических осмотрах в 2018 г. туберкулез был выявлен у 89,2% всех заболевших детей 0-14 лет и 80,7% детей 15-17 лет [7]. Таким образом, от 10 до 20% случаев туберкулеза у детей выявляется не при периодическом осмотре, а при обращении за медицинской помощью. В последние годы отмечался рост числа детей 0-17 лет с впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза [1, 7], что указывает на недостаточное выявление туберкулеза у детей при периодических осмотрах. Одной из причин недостаточного выявления может быть неполный охват контингентов иммунодиагностикой туберкулеза, в 7,8% случаев причина тому – отказ законных представителей ребенка [4].

В отечественной литературе нам удалось найти упоминания об отказах от иммунодиагностики туберкулеза, при этом причины их не раскрыты. В зарубежных научных публикациях данная проблема также анализируется редко, что частично связано с малой распространенностью иммунодиагностики туберкулеза для массового скрининга. В статье, посвященной прогностической ценности туберкулинодиагностики среди вновь прибывающих иммигрантов, с целью расчета риска прогрессирования туберкулеза Mulder et al. [13] приводят анализ охвата этим методом обследования целевой группы. Из 1 559 иммигрантов на проведение туберкулинодиагностики согласились только 753 (48,3%). Основным мотивом отказа была нехватка времени на второй визит для чтения теста. Более того, из числа мигрантов, согласившихся на проведение теста, 82 не явились на второй визит. При этом авторы отмечают, что в данном исследовании туберкулинодиагностика не была обязательной процедурой и носила сугубо добровольный характер. В исследовании Levesque J. F. et al., посвященном скринингу и завершению лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди 297 беженцев (Канада), которым была предложена туберкулинодиагностика, отмечалось, что лишь 227 (76,7%) согласились на нее. На проведение туберкулинодиагностики чаще соглашались пациенты, ранее не проходившие ее. Отказ от туберкулинодиагностики был ассоциирован с восприятием туберкулеза как тяжелого заболевания, а также с консультацией для иммигрантов традиционного обследования [11]. В исследовании ре-

зультативности программы по диагностике и лечению ЛТИ среди детей иммигрантов, обучающихся в 21 школе Канады [12], из 4 375 детей иммигрантов 773 (17,7%) отказались от тестирования.

Проблема отказов от иммунодиагностики туберкулеза характерна не только для туберкулинодиагностики, но и для группы тестов *in vitro*, основанных на анализе высвобождения гамма-интерферона (в зарубежных источниках – IGRA: interferon gamma release assay). Так, в исследовании Dewan P. K. et al., [10] которое посвящено обоснованию, приемлемости и стоимости тестирования на ЛТИ с помощью анализа крови на IRGA, отмечается об отказах от венозной пункции 33 (6,5%) из 503 пациентов, имеющих право на IGRA в 6 клиниках, обслуживающих бездомных, иммигрантов или потребителей инъекционных наркотиков.

Цель исследования: на репрезентативной выборке изучить причины отказа законных представителей детей от проведения мероприятий по массовой иммунодиагностике туберкулеза и наметить возможные пути корректировки данного негативного явления.

Материалы и методы

Дизайн исследования – единовременное мультицентровое. Проводили анкетирование 1 059 законных представителей детей, отказывающихся от мероприятий по массовой иммунодиагностике туберкулеза у их детей. Для обеспечения репрезентативности исследования анкетирование проводилось во всех федеральных округах Российской Федерации: Центральном (Рязанская область), Северо-Западном (Ленинградская область), Южном (Республика Крым), Северо-Кавказском (Республика Северная Осетия – Алания), Приволжском (Чувашская Республика), Уральском (Ямало-Ненецкий автономный округ), Сибирском (Забайкальский край – на момент включения находился в Сибирском федеральном округе) и Дальневосточном (Чукотский автономный округ). Для опроса использовали специально разработанную анкету, включавшую стандартные вопросы, касающиеся респондента (возраст, пол), а также ряд специальных вопросов:

- вид исследования, от которого получен отказ с вариантами ответов: «по религиозным соображениям», «недоверие к качеству теста», «не видим смысла в обследовании ребенка на туберкулез»,

«страх осложнений, побочных реакций», «недоверие к медицинскому работнику», «негативная информация в СМИ», «негативная информация в сети Интернет», «негативная информация, полученная от знакомых», «боязнь заболеть при посещении поликлиники», «не хочу делать ребенку укол», «боюсь направления в противотуберкулезный диспансер», «затрудняюсь ответить». Допускался мультивариантный выбор с возможностью добавить свою причину;

- вопрос, касающийся оценки проблемы туберкулеза в России с вариантами ответов: «да, среди всего населения», «да, у мигрантов», «да, в местах лишения свободы», «нет, такой проблемы нет», «затрудняюсь ответить». Допускался мультивариантный выбор;

- сведения о вакцинации от туберкулеза ребенка в родильном доме (варианты ответов: «да», «нет», «не знаю»);

- давность предшествующего флюорографического обследования респондента (варианты ответов: «менее года назад», «от года до двух лет назад», «более двух лет назад»);

- вопрос о цели проведения массовой иммунодиагностики с вариантами ответов: «лечение туберкулеза», «выявление туберкулеза», «выявление риска заболеть туберкулезом», «я не знаю»;

- вопрос о желании респондента получать информацию о туберкулезе и способах его профилактики с вариантами ответов: «да, регулярно», «да, однократно», «нет, мне это не интересно», «я не знаю»;

- вопрос о приемлемом виде или организационной форме обследования на туберкулез, которое было бы приемлемо с вариантами ответов, данных в форме, максимально понятной для респондентов, не имеющих медицинского образования: «любое обследование, проведенное на дому», «диагностический анализ крови на туберкулез», «рентгенография», «ни один из перечисленных способов». Допускался мультивариантный выбор.

С учетом среднегодовой численности детей в возрасте 0-14 лет за 2018 г. (25 942 479) и установленной ранее в исследовании [4] долей отказов от иммунодиагностики туберкулеза (7,8%; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 4,9-8,9) рассчитано ожидаемое максимальное число отказов от иммунодиагностики туберкулеза в целом по Российской Федерации – около 2 млн детей (2 023 513; с учетом 95%-ных ДИ – от 1 273 776 до 2 311 475). С помощью формы для расчета минимального размера выборки для исследования определили, что для исследования с точностью 95% и погрешностью 5% при 50%-ной доле изучаемого признака необходимо исследовать анкеты законных представителей 384 детей. В ходе исследования получены анкеты от 1 059 законных представителей детей, что превышает минимальное число исследований в 2,8 раза. Таким образом, полученная выборка является репрезентативной как с точки зрения числа

опрошенных законных представителей детей, так и с точки зрения географического охвата населения Российской Федерации.

Все респонденты были жителями Российской Федерации, среди них было 190 мужчин (17,9%; 95%-ный ДИ 15,7-20,3) и 869 женщин (82,1%; 95%-ный ДИ 79,7-84,3). Медиана возраста составила 33 года (25% квартиль – 28 лет; 75% квартиль – 38 лет).

Для статистической обработки материала рассчитывали экстенсивные показатели, их 95%-ные ДИ.

Результаты исследования

Распределение причин отказа законных представителей детей от мероприятий по массовой иммунодиагностике туберкулеза у детей показано на графике (рис. 1).



Рис. 1. Причины отказов от мероприятий по массовой иммунодиагностике туберкулеза у детей. В скобках – число респондентов, давших ответ. Горизонтальными полосами показаны границы 95%-ного ДИ

Fig. 1. Reasons for refusal from mass immunodiagnosis of tuberculosis in children. In brackets – the number of respondents who answered. The horizontal bars show the borders of 95% CI

Поскольку предусматривалась возможность множественного выбора, наряду с единственной причиной, по которой респонденты отказывались от проведения ребенку мероприятия по иммунодиагностике туберкулеза (742 респондента – 70,1%; 95%-ный ДИ 67,3-72,8%), выявлялись сочетания двух (174 респондента – 16,4%; 95%-ный ДИ 14,3-18,7), трех и более причин (141 респондент – 13,3%; 95%-ный ДИ 11,3-15,4). Наиболее распространенные сочетания причин отказов: недоверие качеству теста в сочетании со страхом осложнений (39 респондентов – 3,7%; 95%-ный ДИ 2,6-4,9); недоверие качеству теста в сочетании с тем, что респонденты не видят смысла в обследовании (30 – 2,8%; 95%-ный ДИ 1,9-3,9), недоверие качеству теста в сочетании со страхом осложнений и негативной информацией в

СМИ и Интернете (15 – 1,4%; 95%-ный ДИ 0,8-2,2), недоверие качеству теста в сочетании с негативной информацией в СМИ и Интернете (14 – 1,3%; 95%-ный ДИ 0,7-2,1), сочетание негативной информации, полученной в СМИ, Интернете и от знакомых (12 – 1,1%; 95%-ный ДИ 0,6-1,9).

Мнение респондентов относительно наличия проблемы туберкулеза и относительно целей иммунодиагностики туберкулеза отражено в табл. 1.

Также запланировано и изучено рискованное в отношении заболевания детей туберкулезом поведение респондентов, складывающееся из отказа от

Таблица 1. Ответы респондентов, отражающие их информированность относительно эпидемической ситуации по туберкулезу, целей массовой иммунодиагностики туберкулеза и желание получить такую информацию

Table 1. Respondents' answers reflecting their awareness of tuberculosis situation, the desire to receive such information, and the goals of mass immunodiagnosis of tuberculosis

Вопрос	Варианты ответов	Частота		
		абс.	%	95%-ный ДИ
Существует ли проблема туберкулеза в России?	Да, среди всего населения	294	27,8	25,1-30,5
	Да, у мигрантов	196	18,5	16,2-20,9
	Да, в местах лишения свободы	295	27,9	25,2-30,6
	Такой проблемы нет	99	9,4	7,7-11,2
	Затрудняюсь ответить	284	26,8	24,2-29,5
Желаете ли получать информацию о туберкулезе и его профилактике?	Да, регулярно	245	23,1	20,1-25,7
	Да, однократно	297	28,1	25,4-30,8
	Нет, мне это не интересно	351	33,1	30,3-36,0
	Я не знаю	155	14,6	12,6-16,8
	Не ответили	10	0,9	0,5-1,6
Наковы цели массовой иммунодиагностики туберкулеза?	Лечение туберкулеза	12	1,1	0,6-1,9
	Выявление туберкулеза	638	60,2	57,3-63,2
	Выявление риска заболеть туберкулезом	243	23,0	20,5-25,5
	Я не знаю	166	15,7	13,6-17,9

вакцинации ребенка против туберкулеза и отказа применения флюорографии у самого респондента для выявления туберкулеза на ранних стадиях. Частота данных явлений и их сочетания схематично отображена на рис. 2.

могла бы быть обследована на туберкулез благодаря согласию респондента на замену метода обследования (табл. 2).

Данный подход применяется и в ряде других стран. Например, в штате Пенсильвания (США) лица, отказывающиеся от обязательной для их группы туберкулинодиагностики, заполняют специальную анкету, после чего они подлежат дальнейшему обследованию (в том числе физикальное, рентгенография органов грудной клетки, исследование мокроты). Лица, не прошедшие ни туберкулинодиагностику, ни один из перечисленных альтернативных видов скрининга, не допускаются к работе [16].

Заключение

Среди основных причин отказов законных представителей детей от проведения иммунодиагностики туберкулеза преобладают: «страх осложнений, побочных реакций», «недоверие к качеству теста», «не видим смысла в обследовании ребенка на туберкулез». Поскольку подобные ответы на вопрос не имеют под собой каких-либо значимых фактических оснований и являются следствием недостаточной осведомленности респондентов, данные причины мы связываем с дефектами санитарно-просветительной, в том числе индивидуальной, работы, отсутствием разъяснений по особенностям тестов (низкой частотой побочных реакций, контролиру-

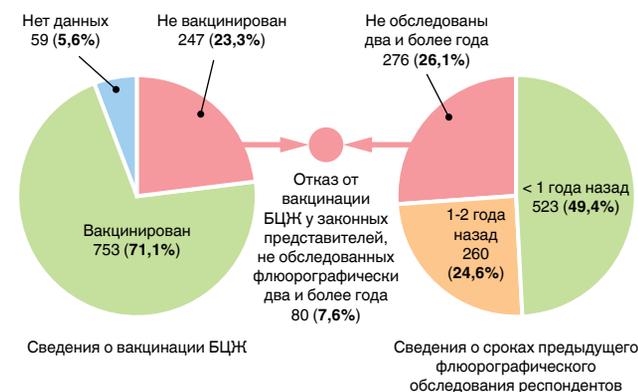


Рис. 2. Частота рискованного поведения респондентов в отношении заболевания туберкулезом детей

Fig. 2. The frequency of risky behavior of respondents concerning pediatric tuberculosis

Следует отметить, что, несмотря на систематический отказ от проведения массовой иммунодиагностики туберкулеза, часть этих детей потенциально

Таблица 2. Ответы респондентов на вопрос о возможности альтернативных методов и организационных форм обследования детей на туберкулез

Table 2. Respondents' answers to the question about alternative methods and organizational forms for children to be screened for tuberculosis

Варианты ответов	Частота		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Согласны на замену пробы Манту пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным	168	15,9	13,7-18,1
Согласны при условии обследования на дому	93	8,8	7,2-10,6
Согласны сдать анализ крови	427	40,3	37,4-43,3
Согласны обследовать ребенка рентгенологически	229	21,6	19,2-24,2
Всего согласны на альтернативное обследование	890	84,0	81,8-86,2
Не согласны ни на один из вариантов	269	25,4	22,8-28,1

мое качество), о праве законных представителей на выбор альтернативного метода обследования на туберкулез. Недостаточная осведомленность проявляется и в виде сочетания указанных ответов с отрицанием проблемы туберкулеза в стране либо смещением ее в иную социальную среду (551 из 874 респондентов с вышеуказанными причинами отказов – 63,0% [95%-ный ДИ 59,8-66,2]). Если рассматривать отказы от иммунодиагностики туберкулеза шире, как часть социально-психологического феномена антипрививочного скепсиса, то можно заметить, что аналогичный спектр причин отмечается и при отказах родителей и от профилактических прививок [6]. Это свидетельствует об общности задач по санитарно-просветительской работе как среди лиц, отказывающихся от иммунодиагностики туберкулеза, так и среди лиц, отказывающихся от профилактических прививок в целом. Общность этих задач подчеркивает и то, что почти половина от общего числа лиц, отказавшихся от массовой иммунодиагностики туберкулеза по религиозным соображениям (50 человек), отказалась также и от иммунизации детей вакциной БЦЖ.

Все применяющиеся в ходе массовой иммунодиагностики тесты на туберкулез обладают высоким качеством и безопасностью, однако негативная информация, получаемая прежде всего из Интернета, средств массовой информации и от знакомых, способствует возникновению негативного отношения к этим тестам, прежде всего – к пробе Манту и пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Решением данной проблемы является обучение медицинских работников эффективному общению с законными представителями детей, проведение обучающих тренингов, мастер-классов, широкое и системное предоставление полной информации о безопасности методов иммунодиагностики туберкулеза, возможно вовлечение в данную работу психологов.

Четверть респондентов отказывалась от иммунодиагностики, осознавая наличие проблемы туберкулеза среди всего населения страны, более четверти респондентов не дали адекватного ответа о целях массовой иммунодиагностики туберкулеза.

Треть респондентов заявили о том, что не хотят получать какую-либо информацию о туберкулезе

либо средствах его профилактики. Оптимальным способом информирования таких лиц может стать социальная реклама.

Около четверти наших респондентов сами относились к группе высокого риска по заболеваемости туберкулезом, так как не проходили флюорографическое обследование два года и более, что существенно выше, чем среди всего населения (5,3-5,9% [8]), и еще примерно столько же отказались от проведения своим детям противотуберкулезной вакцинации. Эти причины привели к формированию подгруппы респондентов (составляющей около 8% от группы, давшей отказ от иммунодиагностики) с высокорискованным поведением в отношении заболевания ребенка туберкулезом. Превалирующей причиной отказа в данной подгруппе были религиозные соображения, которыми руководствовались 25 из 80 респондентов; остальные причины отмечались существенно реже. Существенная часть (33 из 80 респондентов) не обладали информацией о проблеме туберкулеза. Около половины из этой подгруппы (36 респондентов) не были согласны ни на один из способов обследования детей на туберкулез.

Среди 879 респондентов, отметивших в причинах отказа от иммунодиагностики причины «страх осложнений, побочных реакций», «недоверие к качеству теста», «не видим смысла в обследовании ребенка на туберкулез», 674 (76,6%) готовы были провести альтернативное обследование на туберкулез своих детей: анализ крови на туберкулез, рентгенографическое исследование, тест с АТР или обследовать ребенка одним из способов, но только на дому. В целом же использование альтернативных методов выявления туберкулеза может привлечь к обследованию на туберкулез около 75% детей, законные представители которых отказываются от массовой иммунодиагностики туберкулеза. Данные мероприятия требуют изменения нормативной базы. Оценка возможности замены пробы с АТО пробой с АТР проводилась в рамках различных исследований. При этом следует разъяснить, что такая замена в ряде случаев может привести к пропуску раннего периода инфицирования [5]. Проведение тестов *in vitro* ограничивается более

высокой их себестоимостью, однако это компенсируется меньшими затратами по сравнению с пробой Манту на последующих этапах [3, 14]. Периодические рентгенологические и флюорографические исследования детям до 15 лет не проводятся в соответствии с Приказом Минздрава России № 129 от 29.03.1990 г. «Об упорядочении рентгенологических исследований». С одной стороны, это был период радиophobia, возникший после аварии на Чернобыльской АЭС [15], с другой – за прошедшие время широкое внедрение получила цифровая рентгенологическая техника, которая позволяет до 10 раз снизить дозовую нагрузку на обследуемого, особенно при использовании установок сканирующего типа [2, 9, 10]. Это является основанием для пересмотра возможности использования современных

малодозовых цифровых рентгеновских установок при периодическом обследовании детей, законные представители которых отказываются от иммунодиагностики туберкулеза.

Проведение туберкулинодиагностики на дому запрещено действующей редакцией санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза». Вместе с тем аллерген туберкулезный очищенный, используемый при туберкулинодиагностике, обладает достаточно низкой реактогенностью и крайне низкой частотой побочных эффектов, что ставит целесообразность данного запрета, введенного в совершенно иных социально-экономических условиях, под сомнение. Кроме того, данный запрет не относится к пробам, проводимым с использованием АТР.

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. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.healthproblem.ru/files/pdf/218-pdf.pdf> (Дата обращения: 15.08.19).
2. Зеликман М. И. Цифровые рентгенодиагностические системы // Радиология – практика. – 2008. – № 4. – С. 38–49.
3. Игнатьева В. И., Авксентьева М. В., Омеляновский В. В., Хачатрян Г. Р. Клинико-экономическое моделирование результатов использования T-SPOT.TB у иммунокомпроментированных детей // Фармакоэкономика. – 2014. – № 3. – С. 12–19.
4. Казыкина Т. Н. Система иммунодиагностики и химиопрофилактики туберкулеза с точки зрения прикладного системного анализа // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Tezisy/16.pdf (Дата обращения: 08.08.19).
5. Корецкая Н. М., Загорулько О. В., Логунова Н. А., Наркевич А. Н. Проба Манту и Диаскинтест в выявлении туберкулеза у детей дошкольного и школьного возраста // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 30–35.
6. Кригер Е. А., Самодова О. В., Рогущина Н. Л., Борисова Т. А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – № 2 (95). – С. 91–95.
7. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского населения России. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_deti.pdf (Дата обращения: 08.08.19).
8. Нечаева О. Б., Бирагова О. К. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – № 5 (33). – [Электронный научный журнал]. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/514/30/lang.ru/> (Дата обращения: 10.08.19).
9. Портной Л. М., Шерман Л. А. Лучевая диагностика в Московской области (сегодняшнее состояние и перспективы развития) // Альманах клинической медицины. – 2003. – № 6. – С. 347–377.
10. Dewan P. K., Grinsdale J., Liska S., Wong E., Fallstad R., Kawamura L. M. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. // BMC Infect Dis. – 2006. – № 6. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-6-47> (Дата обращения: 08.08.19). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-47>.

REFERENCES

1. AksenoVA, Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no.1 (Epub.), (In Russ.) Available: <http://www.healthproblem.ru/files/pdf/218-pdf.pdf> (Accessed: 15.08.19).
2. Zelikman M.I. Digital X-ray diagnostic systems. *Radiologiya-Praktika*, 2008, no. 4, pp. 38–49. (In Russ.)
3. Ignatieva V.I., Avksentieva M.V., Omelyanovskiy V.V., Khachatryan G.R. Clinical and economic modeling of the results of using T-SPOT.TB in immunocompromised children. *Farmakoekonomika*, 2014, no. 3, pp. 12–19. (In Russ.)
4. Kazykina T.N. *The system of immunodiagnosis and preventive treatment of tuberculosis from the point of view of applied system analysis. Materialy VII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Aktualnye voprosy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya tuberkuleza u detey i podrostkov.* [Abst. Book of the VIIth All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation on Topical Issues of Prevention, Diagnostics and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents]. (Epub.), (In Russ.) Available: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Tezisy/16.pdf (Accessed: 08.08.19).
5. Koretskaya N.M., Zagorulko O.V., Logunova N.A., Narkevich A.N. Mantoux test and Diaskintest in tuberculosis detection in children of pre-school and school age. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*, 2016, no. 3, pp. 30–35. (In Russ.)
6. Kriger E.A., Samodova O.V., Rogushina N.L., Borisova T.A. The attitude of parents towards vaccination of children and factors related to vaccine hesitancy. *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2016, no. 2 (95), pp. 91–95. (In Russ.)
7. Nechaeva O.B. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu detskogo naseleniya Rossii.* [TB situation in child population of Russia]. (Epub.), Available: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_deti.pdf (Accessed: 08.08.19).
8. Nechaeva O.B., Biragova O.K. TB situation in the Russian Federation. *Sotsialnye Aspekty Zdorovyya Naseleniya*, 2013, no. 5 (33), Electronic Scientific Journal, (In Russ.). Available: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/514/30/lang.ru/> (Accessed: 10.08.19).
9. Portnoy L.M., Sherman L.A. X-ray diagnostics in Moscow Region (current state and future perspectives). *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2003, no. 6, pp. 347–377. (In Russ.)
10. Dewan P.K., Grinsdale J., Liska S., Wong E., Fallstad R., Kawamura L.M. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis.*, 2006, no. 6. (Epub.), Available: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-6-47> (Accessed: 08.08.19). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-47>.

11. Levesque J. F., Dongier P., Drassard P., Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 6. – P. 711-717.
12. Minodier P., Lamarre V., Carle M.-E., Blais D., Ovetchkine P., Tapiero B. Evaluation of school-based program for diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in immigrant children // *J. Infect. Public Health.* – 2010. – Vol. 3. – P. 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2010.02.001>.
13. Mulder C., Mulleners B., Borgdorff M. W., Leth F. Predictive value of the tuberculin skin test among newly arriving immigrants // *PLOS One* [Электронный научный журнал]. – Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060130> (Дата обращения 02.05.19). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060130>.
14. Pooran A., Booth H., Miller R. F., Scott G., Bardi M., Huggett J. F., Rook G., Zumla A., Dheda K. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2010. – Vol. 10. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2466-10-7> (Дата обращения: 16.05.18).
15. Takamura N., Kryshenko N., Masyakin V., Tamashiro H., Yamashita S. Chernobyl-induced radiophobia and the incidence of tuberculosis // *The Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 257.
16. Tuberculosis Control Program. Pennsylvania Department of Public Welfare. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.dhs.pa.gov/cs/groups/webcontent/documents/bulletin_admin/d_003700.pdf (Дата обращения 02.05.19).
11. Levesque J.F., Dongier P., Drassard P., Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 6, pp. 711-717.
12. Minodier P., Lamarre V., Carle M.-E., Blais D., Ovetchkine P., Tapiero B. Evaluation of school-based program for diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in immigrant children. *J. Infect. Public Health*, 2010, vol. 3, pp. 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2010.02.001>.
13. Mulder C., Mulleners B., Borgdorff M.W., Leth F. Predictive value of the tuberculin skin test among newly arriving immigrants. *PLOS One*, Available: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060130> (Accessed 02.05.19). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060130>.
14. Pooran A., Booth H., Miller R.F., Scott G., Bardi M., Huggett J.F., Rook G., Zumla A., Dheda K. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 2010, vol. 10, (Epub.), Available: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2466-10-7> (Accessed: 16.05.18).
15. Takamura N., Kryshenko N., Masyakin V., Tamashiro H., Yamashita S. Chernobyl-induced radiophobia and the incidence of tuberculosis. *The Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 257,
16. Tuberculosis Control Program. Pennsylvania Department of Public Welfare. (Epub.), Available: http://www.dhs.pa.gov/cs/groups/webcontent/documents/bulletin_admin/d_003700.pdf (Accessed 02.05.19).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ,
127254, г. Москва,
ул. Добролюбова, д. 11.

Казыкина Татьяна Николаевна
аспирантка.

E-mail: tnk_kazikina@mail.ru

ORCID 0000-0001-5794-1184, SPIN-код 2221-3250.

Стерликов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, заместитель руководителя
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в Российской Федерации
по программному мониторингу.

Тел./факс: + 7 (925) 507-82-21, + 7 (495) 618-22-10.

E-mail: sterlikov@list.ru

ORCID 0000-0001-8173-8055, SPIN-код 8672-4853.

Борисова Евгения Сергеевна

ГКУЗ ЛО «Областная туберкулезная больница в городе
Выборге»,

заместитель главного врача по медицинской части.

188800, Ленинградская область, Выборгский район,

г. Выборг, ул. Сборная, д. 2.

E-mail: denisova.ev@list.ru

Грипекина Наталья Владимировна

ГБУЗ «Чукотская окружная больница»,

заведующая отделением легочного туберкулеза для детей.

689000, Чукотский АО, г. Анадырь, ул. Тевлянто, д. 8/12.

E-mail: gripekin@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research Institute for Health Organization
and Informatics,
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.

Tatiana N. Kazykina

Postgraduate Student.

Email: tnk_kazikina@mail.ru

ORCID 0000-0001-5794-1184, SPIN-code 2221-3250.

Sergey A. Sterlikov

Doctor of Medical Sciences,

Deputy Head of Federal Monitoring Center

for Prevention of Tuberculosis Transmission

in the Russian Federation within Program Monitoring.

Phone/Fax: + 7 (925) 507-82-21, + 7 (495) 618-22-10.

Email: sterlikov@list.ru

ORCID 0000-0001-8173-8055, SPIN-code 8672-4853.

Evgeniya S. Borisova

Regional Vyborg TB Hospital,

Deputy Head Doctor for Medical Activities.

2, Sbornaya St., Vyborg, Vyborg Region,

Leningrad Region, 188800.

Email: denisova.ev@list.ru

Natalia V. Gripekina

Chukotka Regional Hospital,

Head of Children Pulmonary Tuberculosis Department.

8/12, Tevlyanto St., Anadyr, Chukotka Autonomous Region,

689000.

Email: gripekin@yandex.ru

Долженко Елена Николаевна

ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача.
390046, г. Рязань, Голенинское шоссе, д. 15.
E-mail: Dolgenko.rokptd@mail.ru
ORCID 0000-0001-6655-3693, SPIN-код 7177-3082.

Еленкина Жанна Валерьевна

БУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»
Минздрава Чувашии,
кандидат медицинских наук, главный врач.
428015, г. Чебоксары, ул. Пирогова, д. 4В.
E-mail: rptd@med.cap.ru
ORCID 0000-0001-5220-1224, SPIN-код 5984-8299.

Козлова Любовь Владимировна

ГБУ Республики Крым «Крымский республиканский клинический Центр фтизиатрии и пульмонологии»,
отдельное структурное подразделение
«Противотуберкулезный диспансер г. Евпатория»,
заведующая ОСП, врач-фтизиатр.
927400, г. Евпатория, пос. Заозерное, ул. Садовая, д. 48а.
E-mail: ptd-evpatoria@yandex.ru
ORCID 0000-0003-1313-0747.

Малиев Батарбек Мусаевич

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
362019, Республика Северная Осетия –
Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40.
E-mail: mbekbatyr@mail.ru
ORCID 0000-0001-7533-3326.

Фадеев Павел Александрович

ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр»,
главный врач, главный внештатный специалист
по фтизиатрии Минздрава России по Дальневосточному
федеральному округу.
672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Таежная, д. 3.
E-mail: fadeipavel@mail.ru

Хоротэтто Владимир Алексеевич

ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
629001, г. Салехард, ул. Мичурина д. 6.
E-mail: v.horotetto@yandex.ru
ORCID 0000-0001-8449-8261, SPIN-код 3963-7062.

Elena N. Dolzhenko

Ryazan Regional Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Physician.
15, Golenchinskoye Rd,
Ryazan, 390046.
Email: Dolgenko.rokptd@mail.ru
ORCID 0000-0001-6655-3693, SPIN-code 7177-3082.

Zhanna V. Elenkina

Republican TB Dispensary of Chuvashia Ministry of Health,
Candidate of Medical Sciences, Head Physician.
4V, Pirogova St.,
Cheboksary, 428015.
E-mail: rptd@med.cap.ru
ORCID 0000-0001-5220-1224, SPIN-code 5984-8299.

Lyubov V. Kozlova

Crimea Republican Clinical Center of Phthysiology
and Pulmonology, the Branch
of TB Dispensary in Yevpatoria,
Head of the Branch, Phthysilogist.
48a, Sadovaya St.,
Zaozernoye, Yevpatoria, 927400.
Email: ptd-evpatoria@yandex.ru
ORCID 0000-0003-1313-0747.

Batarbek M. Maliev

North Ossetia State Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthysiopulmonology Department.
40, Pushkinskaya St.,
Vladikavkaz,
the Republic of North Ossetia-Alania, 362019.
Email: mbekbatyr@mail.ru
ORCID 0000-0001-7533-3326.

Pavel A. Fadeev

Zabaikalsk Regional Clinical Phthysiopulmonary Center,
Head Physician,
Chief Expert Phthysilogist
of the Russian Ministry of Health
in the Far Eastern Federal District.
3, Taehnaya St., Chita, Zabaykalskiy Kray, 672038.
Email: fadeipavel@mail.ru

Vladimir A. Khorotetto

Yamalo-Nenets Regional TB Dispensary,
Deputy Head Physician
on Reporting and Statistics.
6, Michurina St.,
Salekhard, 629001.
Email: v.horotetto@yandex.ru
ORCID 0000-0001-8449-8261, SPIN-code 3963-7062.

Поступила 27.08.2019

Submitted as of 27.08.2019



Рекомбинантный *in vitro* тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции

Е. П. ЕРЕМЕНКО¹, Е. А. БОРОДУЛИНА¹, И. А. СЕРГЕЕВА², Д. А. КУДЛАЙ³, Б. Е. БОРОДУЛИН¹

¹ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, РФ

²Детская поликлиника ИДК «Мать и Дитя», г. Самара, РФ

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Для диагностики туберкулезной инфекции, помимо стандартных кожных тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с диаскинтестом), применяются тесты *in vitro*. Одним из таких тестов, все шире используемых в последние годы, является T-SPOT.TB.

Цель исследования: оценить эффективность применения теста T-SPOT.TB для раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в Самарской области.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2019 г. выполнен анализ результатов T-SPOT.TB у 596 детей в возрасте от 2 до 17 лет включительно, иммунодиагностика туберкулезной инфекции с использованием кожных проб им не проводилась в связи с отказом родителей.

Результаты. Установлено, что ведущей причиной отказа от проведения кожных тестов является «страх» посещения противотуберкулезного диспансера в случае положительного результата – 38,43% ($n = 229$). Уровень латентной туберкулезной инфекции по результатам T-SPOT.TB среди детей с сопутствующей патологией составляет 2,6%, среди здоровых детей – 0,7%.

Заключение. T-SPOT.TB может быть альтернативным методом диагностики туберкулезной инфекции в случае отказа родителей от постановки кожных проб. У детей с сопутствующей патологией T-SPOT.TB может служить ведущим методом иммунодиагностики туберкулеза.

Ключевые слова: проба Манту, диаскинтест, аллерген туберкулезный рекомбинантный, T-SPOT.TB, латентная туберкулезная инфекция

Для цитирования: Еременко Е. П., Бородулина Е. А., Сергеева И. А., Кудлай Д. А., Бородулин Б. Е. Рекомбинантный *in vitro* тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 48-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52>

Recombinant *in vitro* test T-SPOT.TB as a screening method for early diagnosis of tuberculosis infection

E. P. EREMENKO¹, E. A. BORODULINA¹, I. A. SERGEEVA², D. A. KUDLAY³, B. E. BORODULIN¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Mother and Child, Pediatric Polyclinic, IDK Private Medical Center, Samara, Russia

³Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

In addition to standard skin tests (Mantoux test with 2 TU PPD-L and diaskintest) for the diagnosis of tuberculosis infection, *in vitro* tests are used. One of these tests is T-SPOT.TB being more widely used in recent years.

The objective: to evaluate the effectiveness of T-SPOT.TB test for early detection of tuberculosis infection in children and adolescents in Samara Region.

Subjects and methods. From 2016 to 2019, results of T-SPOT.TB tests performed in 596 children aged 2 to 17 years inclusive were analyzed; those children had no immunodiagnosis of tuberculosis infection using skin tests since their parents refused to have it.

Results. It was found out that the major reason for refusing skin tests was the “fear” of visiting a TB dispensary if the result had been positive – 38.43% ($n = 229$). The latent tuberculosis infection according to the results of T-SPOT.TB among children with concomitant pathology made 2.6%, among healthy children – 0.7%.

Conclusion. T-SPOT.TB test may be used as an alternative method for diagnosis of tuberculosis infection, should the parent refuse to have skin tests. In children with concomitant pathology, T-SPOT.TB test can serve as a leading method for immunodiagnosis of tuberculosis.

Key words: Mantoux test, diaskintest, tuberculous recombinant allergen, T-SPOT.TB, latent tuberculosis infection

For citations: Eremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E. Recombinant *in vitro* test T-SPOT.TB as a screening method for early diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 48-52. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52>

Для корреспонденции:

Еременко Екатерина Павловна
E-mail: eremenko.ep@mail.ru

Correspondence:

Ekaterina P. Eremenko
Email: eremenko.ep@mail.ru

За прошедшие 10 лет произошли значительные изменения в методологии ранней диагностики туберкулезной инфекции [1, 2, 6, 8]. Более 100 лет для диагностики инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) используется стандартная проба

Манту с 2 ТЕ ППДЛ [2, 3]. С 2009 г. в России используется разработанный аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении, содержащий белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг (препарат диаскинтест). В настоящее время проба с АТР при-

меняется для диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [7, 8]. У детей с 8 лет проба с АТР используется для скрининга туберкулезной инфекции (приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»). Эффективность пробы с АТР изучена многими авторами [4, 6, 9, 14, 16, 17].

Наряду с кожными тестами, активно развигалось применение проб *in vitro*, наиболее известные QuantiFERON-TB Gold и T-SPOT.TB [11, 18, 20]. В Российской Федерации в 2012 г. (ФЗ 2012/648) зарегистрирован T-SPOT.TB [18]. В настоящее время имеется возможность выбора метода для скрининга детского населения на туберкулезную инфекцию.

Тесты *in vitro* для выявления туберкулезной инфекции связаны с антигенами ESAT-6 и CFP-10, не встречающимися в вакцинном штамме *M. bovis BCG*, что дает возможность отличить поствакцидную аллергию от ЛТИ, вызванной *M. tuberculosis* [7, 13]. Эти антигены экспрессируются при размножении МБТ, иммунный ответ на данные антигены у восприимчивых людей коррелирует с прогрессированием инфекции [6].

Суть метода T-SPOT.TB – лабораторный подсчет количества клеток, которые выделяют интерферон-гамма (IFN- γ) при наличии в организме *M. tuberculosis*. Подсчет ведут по окрасившимся «отпечаткам» лимфоцитов на дне лунки планшета для инкубации. T-SPOT.TB – это сравнительно быстрый метод диагностики (результат готов в течение 24 ч) по сравнению с кожными пробами. Он по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л не подвержен влиянию предыдущей вакцинации БЦЖ [5, 10, 12].

Тесты IGRA не нашли пока широкого применения в скрининговом обследовании по причине необходимости специального оборудования [15, 19]. В настоящее время, являясь коммерческими тестами, в основном используются у лиц, отказывающихся от кожных проб.

Цель исследования: оценить эффективность применения теста T-SPOT.TB для раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в Самарской области.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе детской поликлиники ИДК «Мать и Дитя», где в период с 2016 по 2019 г. на коммерческой основе организовано проведение теста T-SPOT.TB для обследования на туберкулезную инфекцию. Обследовано 596 детей в возрасте от 2 до 17 лет включительно, родители которых отказались от проведения детям кожных иммунологических проб.

Для теста T-SPOT.TB использовалась венозная кровь, забираемая в процедурном кабинете. Коли-

чество мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК), продуцирующих IFN- γ , определяли с помощью техники Elispot. МНПК выделяли из образцов цельной крови и промывали для удаления любых источников фонового сигнала, мешающего учету. Затем МНПК подсчитывали с тем, чтобы даже у лиц с низкими содержанием Т-клеток (иммунная недостаточность и иммуносупрессия) в лунки планшета было введено необходимое количество клеток. МНПК инкубировали с антигеном для стимуляции сенсibilизированных Т-клеток. Результат отражал количество сенсibilизированных МБТ эффекторных Т-клеток в периферической крови. Иммунный ответ на инфицирование МБТ является преимущественно клеточно-опосредованным. Положительным результатом считали, когда в образце крови содержалось 8 и более эффекторных Т-клеток, сомнительным – при 5-7 клетках, отрицательным – при 4 клетках и менее.

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистического пакета программ IBMSPSS Advanced Statistics 24. Проверку статистической значимости осуществляли при помощи критерия Пирсона (χ^2). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 596 обследованных детей мальчиков было 47,65% ($n = 284$), девочек – 52,35% ($n = 312$); $\chi^2 = 0,01$ $p = 0,92$). Средний возраст детей составил $8,4 \pm 0,8$ года (табл. 1).

Таблица 1. Половозрастная характеристика детей и подростков

Table 1. Gender and age characteristics of children and adolescents

Возраст	Пол		Всего
	мальчики	девочки	
	абс/%	абс/%	абс/%
1-7 лет	68/23,95	112/35,89	180/30,2
8-17 лет	216/76,05	200/64,11	416/69,8
Всего	284/47,65	312/52,35	596/100

Как видно из табл. 1, в данном исследовании чаще отказывались от проведения кожных проб родители школьников. Установлены причины отказа родителей от проведения детям кожных проб: негативное отношение к кожным тестам – 34,06% ($n = 203$) [95%-ный ДИ 30,2-37,9%]; «страх» посещения противотуберкулезного диспансера (ПТД) в случае положительного результата – 38,43% ($n = 229$) [95%-ный ДИ 34,4-42,4%]; наличие аллергических заболеваний у ребенка – 27,51% ($n = 164$) [95%-ный ДИ 23,9-31,2%].

Учитывая, что тест T-SPOT.TB допускается как альтернативный метод обследования на туберкулезную инфекцию, то при получении отрицательного

результата выдавалось заключение об отсутствии у ребенка инфицирования МБТ.

Временной анализ показал, что число детей, обследованных с использованием теста T-SPOT.TB, ежегодно увеличивалось и в 2019 г. составило 214 человек, а в 2016 г. было только 88. За исследуемый период положительная проба T-SPOT.TB выявлена в 1,7% ($n = 10/596$) случаев. Сомнительный результат был в 1,0% ($n = 6/596$) случаев.

Изучены эпидемиологические и соматические факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. Контакт с больным туберкулезом ни у кого не установлен. Детей, признанных здоровыми, было 47,48% ($n = 283$).

Среди всех обследованных ($n = 596$) у 313 детей и подростков выявлены различные заболевания или отягощенный анамнез. Самыми распространенными были частые острые респираторные инфекции (ОРИ) в анамнезе – 46,64% ($n = 146$), затем в порядке убывания частоты: атопический дерматит – 28,11% ($n = 88$), анемия – 17,9% ($n = 56$), бронхиальная астма – 1,9% ($n = 6$), хронический гастродуоденит – 4,8% ($n = 15$), сахарный диабет – 0,63% ($n = 2$) случаев.

Частота выявления положительной пробы при разной сопутствующей патологии представлена в табл. 2.

Таблица 2. Частота положительных результатов T-SPOT.TB у детей с сопутствующей патологией ($n = 313$)

Table 2. Frequency of positive results of T-SPOT.TB in children with comorbidities ($n=313$)

Сопутствующее заболевание	Число детей (абс.)	Положительный результат теста T-SPOT.TB (абс/%)
Атопический дерматит	88	2/2,27
Анемия	56	2/3,57
Частые ОРИ	146	2/1,36
Бронхиальная астма	6	0/0
Хронический гастродуоденит	15	1/6,67
Сахарный диабет	2	1/50
Всего	313/100	8/2,55

Частота положительных результатов теста T-SPOT.TB среди детей с сопутствующей патологией составила 2,5%, без сопутствующей патологии – 0,7% ($p = 0,0094$). Полученные данные свидетельствуют, что дети с сопутствующей патологией являются группой риска по развитию туберкулезной инфекции.

Проанализированы результаты предыдущей иммунодиагностики. Установлено, что 6 (60%) детей из 10 с положительными результатами T-SPOT.TB ранее были направлены к фтизиатру по поводу выража пробы Манту с 2 ТЕ, но в ПТД не явились. Все 6 были дошкольниками, имели сопутствующую патологию и отнесены к группе риска по туберкулезу. Учитывая положительный результат T-SPOT.TB, дети повторно направлены для постановки на диспансерный учет к фтизиатру.

Еще 2 (20%) ребенка дошкольного возраста из 10 с положительным результатом T-SPOT не были обследованы у фтизиатра в связи с отказом родителей посещать ПТД, им проведена проба с АТР в поликлинике, и после получения положительного результата с родителями проведена беседа о необходимости консультации фтизиатром. Учитывая положительный результат двух иммунологических тестов, дети полностью дообследованы и взяты под наблюдение в ПТД.

Оставшиеся 2 (20%) ребенка из 10 с положительным результатом T-SPOT.TB прибыли в область из другого региона, им рекомендовано дообследование у фтизиатра по месту жительства.

Сомнительные пробы T-SPOT.TB зарегистрированы у 6 детей: 2 ребенка в возрасте 2 лет, по одному ребенку в возрасте 3 и 4 лет и 2 ребенка в возрасте 10 лет. После проведения T-SPOT.TB им всем выполнена кожная проба с АТР: у 2 детей результат отрицательный, по сочетанию двух проб решено, что данных за инфицирование МБТ у них нет; у 4 – слабоположительный результат, среди них оба ребенка 10 лет, все 4 ребенка были взяты на диспансерный учет к фтизиатру, назначена химиопрофилактика в амбулаторных условиях.

Все дети, взятые на диспансерный учет, получили курс превентивной химиотерапии. На настоящий момент среди обследованных детей ($n = 596$) не выявлено ни одного случая активного туберкулеза.

Заключение

Опыт использования T-SPOT.TB для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков при отказе родителей от проведения кожных тестов показал высокую эффективность выявления туберкулезной инфекции, обеспечив высокий уровень взаимодействия учреждений общего профиля и противотуберкулезной службы. У детей с сопутствующей патологией T-SPOT.TB может являться ведущим методом иммунодиагностики туберкулеза.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.
- Ананьев С. М. Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей // Туб. информ. – 2017. – Т. 1, № 2 (2). – С. 15-23.
- Бородулина Е. А., Бородулин Б. Е., Амосова Е. А., Табашникова А. И., Титугина А. Ю. Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка // Туб. и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 8. – С. 13-17.
- Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В., Юхименко Н. В. Анализ эффективности кожных туберкулиновых проб для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 5. – С. 36-43.
- Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
- Слогоцкая Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-59.
- Старшинова А. А., Довгальук И. Ф., Зинченко Ю. С., Кудлай Д. А., Яблонский П. К. Иммунодиагностика туберкулеза сегодня: современные иммунологические тесты и дифференцированный подход к их применению в практике // Практическая пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 28-33.
- Старшинова А. А., Кудлай Д. А., Довгальук И. Ф., Басанцова Н. Ю., Зинченко Ю. С., Яблонский П. К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
- Турдумамбетова Г. К., Галиева Р. Ш., Байтелиева А. К. Скрининг латентной туберкулезной инфекции у детей младшего школьного возраста // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – Т. 8, № 3 (27). – С. 369-375. DOI: 10.31712/2221-7355-2018-8-3-369-375.
- Chapman H. J., Lauzardo M. Advances in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection // J. Am. Board Fam. Med. – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 704-712.
- Chiang S. S., Swanson S. D., Jeffrey R. S. New diagnostics for childhood tuberculosis review // Infectious Disease Clinics of North America. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 477-502.
- Colson P. W. Acceptance of treatment for latent tuberculosis infection: prospective cohort study in the United States and Canada. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 473-479.
- Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis // Chest. – 2012. – № 142 (1). – P. 63-75.
- Hur Y. G. Identification of immunological biomarkers which may differentiate latent tuberculosis from exposure to environmental nontuberculous mycobacteria in children // Clin. Vaccine Immunol. – 2014. – Vol. 21, № 2. – P. 133-142.
- Shovkun L., Aksенова V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) // Europ. Respir. J. – 2018. – Vol. 52. – S62 – PA2733.
- Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № S59. – С. PA4524.
- Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40 (S56). – P. 416.
- Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // Pediatr. Respir. Rev. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. S65.
- Torres M. Effect of isoniazid on antigen-specific interferon- γ secretion in latent tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 473-482.
- Whitworth H. S., Scott M., Connell D. W., Dongés B., Lalvani A. IGRAs-шлюз для диагностики туберкулеза на основе Т-клеток. Методы. – 2013. – Vol. 61. – P. 52-62. DOI: 10.1016 / j. ymeth.2012.12.012.
- Aksенова V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)
- Ananiev S.M. Diagnostics of latent tuberculous infection in children. *Tub. Inform.*, 2017, vol. 1, no. 2 (2), pp. 15-23. (In Russ.)
- Borodulina E.A., Borodulin B.E., Amosova E.A., Tabashnikova A.I., Titugina A.Yu. Tuberculin tests and their comparative characteristics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 87, no. 8, pp. 13-17. (In Russ.)
- Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Analysis of effectiveness of skin tuberculin tests for diagnosis of tuberculous infection in children and adolescents. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2015, vol. 10, no. 5, pp. 36-43. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sentschichina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Sinityn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-59. (In Russ.)
- Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Zinchenko Yu.S., Kudlay D.A., Yablonskiy P.K. Contemporary immunodiagnosis of tuberculosis: modern immunological tests and differential approach to their practical use. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2019, no. 2, pp. 28-33. (In Russ.)
- Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnosics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatriya*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
- Turdumambetova G.K., Galieva R.Sh., Baytelieva A.K. Screening for latent tuberculosis infection in children of middle childhood age. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk Tadjikistana*, 2018, vol. 8, no. 3 (27), pp. 369-375. (In Russ.) doi: 10.31712/2221-7355-2018-8-3-369-375.
- Chapman H.J., Lauzardo M. Advances in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2014, vol. 27, no. 5, pp. 704-712.
- Chiang S.S., Swanson S.D., Jeffrey R.S. New diagnostics for childhood tuberculosis review. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2015, vol. 29, no. 3, pp. 477-502.
- Colson P.W. Acceptance of treatment for latent tuberculosis infection: prospective cohort study in the United States and Canada. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 4, pp. 473-479.
- Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*, 2012, no. 142 (1), pp. 63-75.
- Hur Y.G. Identification of immunological biomarkers which may differentiate latent tuberculosis from exposure to environmental nontuberculous mycobacteria in children. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2014, vol. 21, no. 2, pp. 133-142.
- Shovkun L., Aksенова V., Kudlay D., Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Europ. Respir. J.*, 2018, vol. 52, S62, PA2733.
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59, pp. PA4524.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40 (S56), pp. 416.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Pediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
- Torres M. Effect of isoniazid on antigen-specific interferon- γ secretion in latent tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 45, no. 2, pp. 473-482.
- Whitworth H.S., Scott M., Connell D.W., Dongés B., Lalvani A. IGRAs-the gateway to T cell based TB diagnosis. *Metody*, 2013, vol. 61, pp. 52-62. doi: 10.1016 / j. ymeth.2012.12.012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48.
Тел.: 8 (846) 335-57-35.

Еременко Екатерина Павловна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: eremenko.ep@mail.ru

Бородулина Елена Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Бородулин Борис Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Сергеева Ирина Александровна

Детская поликлиника ИДК «Мать и Дитя»,
главный врач.
443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 30.
Тел.: 8 (846) 342-62-62.
E-mail: i.a.sergeeva@mcclinics.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии.
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Samara State Medical University,
48, Pionerskaya St.,
Samara, 443099
Phone: +7 (846) 335-57-35.

Ekaterina P. Eremenko

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: eremenko.ep@mail.ru.

Elena A. Borodulina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: borodulinbe@yandex.ru

Boris E. Borodulin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: borodulinbe@yandex.ru

Irina A. Sergeeva

Mother and Child, Pediatric Polyclinic, IDK Private Medical Center,
Head Physician.
30, Gagarina St., Samara, 443079.
Phone: +7 (846) 342-62-62.
Email: i.a.sergeeva@mcclinics.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute
by the Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Personalized Medicine
and Molecular Immunology Laboratory.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115478.
Email: D624254@gmail.com

Поступила 25.02.2020

Submitted as of 25.02.2020



Нижний Q-инфаркт миокарда левого желудочка у пациентки в раннем послеоперационном периоде после резекции легкого по поводу туберкулемы

В. Л. ДОБИН¹, А. Н. НИКОЛАЕВ², Н. А. АРХИПОЧКИНА², М. А. МУРАВЬЕВА², Л. М. КРЮКОВА²

¹Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань, РФ

²Рязанский областной противотуберкулезный диспансер, г. Рязань, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен случай развития инфаркта миокарда в раннем послеоперационном периоде после резекции легкого по поводу туберкулеза у пациентки 51 года: клинические проявления, диагностика, тактика ведения и успешное лечение. Через 24 ч после установления диагноза пациентке было проведено экстренное стентирование правой коронарной артерии в кардиодиспансере.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, резекция легкого, туберкулез, послеоперационный период

Для цитирования: Добин В. Л., Николаев А. Н., Архипочкина Н. А., Муравьева М. А., Крюкова Л. М. Нижний Q-инфаркт миокарда левого желудочка у пациентки в раннем послеоперационном периоде после резекции легкого по поводу туберкулемы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 53-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-53-57>

Q-wave myocardial infarction of lower left ventricular in a female patient in the early postoperative period after lung resection due to tuberculoma

V. L. DOBIN¹, A. N. NIKOLAEV², N. A. ARKHIPOCHKINA², M. A. MURAVIEVA², L. M. KRYUKOVA²

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²Ryazan Regional TB Dispensary, Ryazan Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical case of myocardial infarction in the early postoperative period after lung resection due to tuberculosis in a 51-year-old patient; clinical manifestations, diagnosis, management tactics and successful treatment are described. In 24 hours after the diagnosis was made, the patient underwent emergency stenting of the right coronary artery in the cardiologic dispensary.

Key words: myocardial infarction, lung resection, tuberculosis, postoperative period

For citations: Dobin V.L., Nikolaev A.N., Arkhipochkina N.A., Muravieva M.A., Kryukova L.M. Q-wave myocardial infarction of lower left ventricular in a female patient in the early postoperative period after lung resection due to tuberculoma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 53-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-53-57>

Для корреспонденции:

Николаев Алексей Николаевич
E-mail: nalex12@mail.ru

Correspondence:

Aleksey N. Nikolaev
Email: nalex12@mail.ru

Диагностика периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) затруднена, что обусловлено следующими причинами: типичный болевой синдром, как правило, отсутствует, так как больные находятся под обезболиванием; общение с больным для оценки его самочувствия затруднено или невозможно из-за интубации или седации; ряд вероятных симптомов ИМ – одышка, тахикардия, артериальная гипертензия, лихорадка, повышение скорости оседания эритроцитов – могут интерпретироваться врачом как проявление других связанных с операцией состояний (гиповолемия, кровотечение, интоксикация, септические осложнения). В половине случаев это приводит к несвоевременной диагностике ИМ и, следовательно, к ухудшению прогноза. Решающее значение в постановке диагноза периоперационного инфаркта имеют лабораторные методы. Основным из них является определение концентрации сердечного тропонина, имеющего высокую чувствительность и специфичность в отношении некроза миокарда. Смертность от периоперационного ИМ

высокая – от 3,5 до 25,0%, при поздней диагностике достигает 30-70% [1, 2].

Приводим клиническое наблюдение своевременной диагностики и успешного лечения периоперационного ИМ.

Больная Р. (51 год) поступила в легочно-хирургическое отделение ГБУ РО «ОКПТД» 22.01.2018 г. с диагнозом: туберкулема верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ+, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ, сахарный диабет 2-го типа, в стадии компенсации; гипертоническая болезнь II степени, III стадии, риск 3.

Туберкулез у больной был выявлен в начале 2017 г. Начало заболевания было острым (рис. 1). Получала лечение по 1-му режиму (изониазид – 0,6 г; рифампицин – 0,6 г; пиразинамид – 1,5 г; этамбутол – 1,2 г). Данные посева мокроты с определением лекарственной чувствительности возбудителя, полученные 23.08.2017 г., указывали на наличие МЛУ МБТ. Схема противотуберкулезной химиотерапии была изменена: канамицин – 1,0 г;

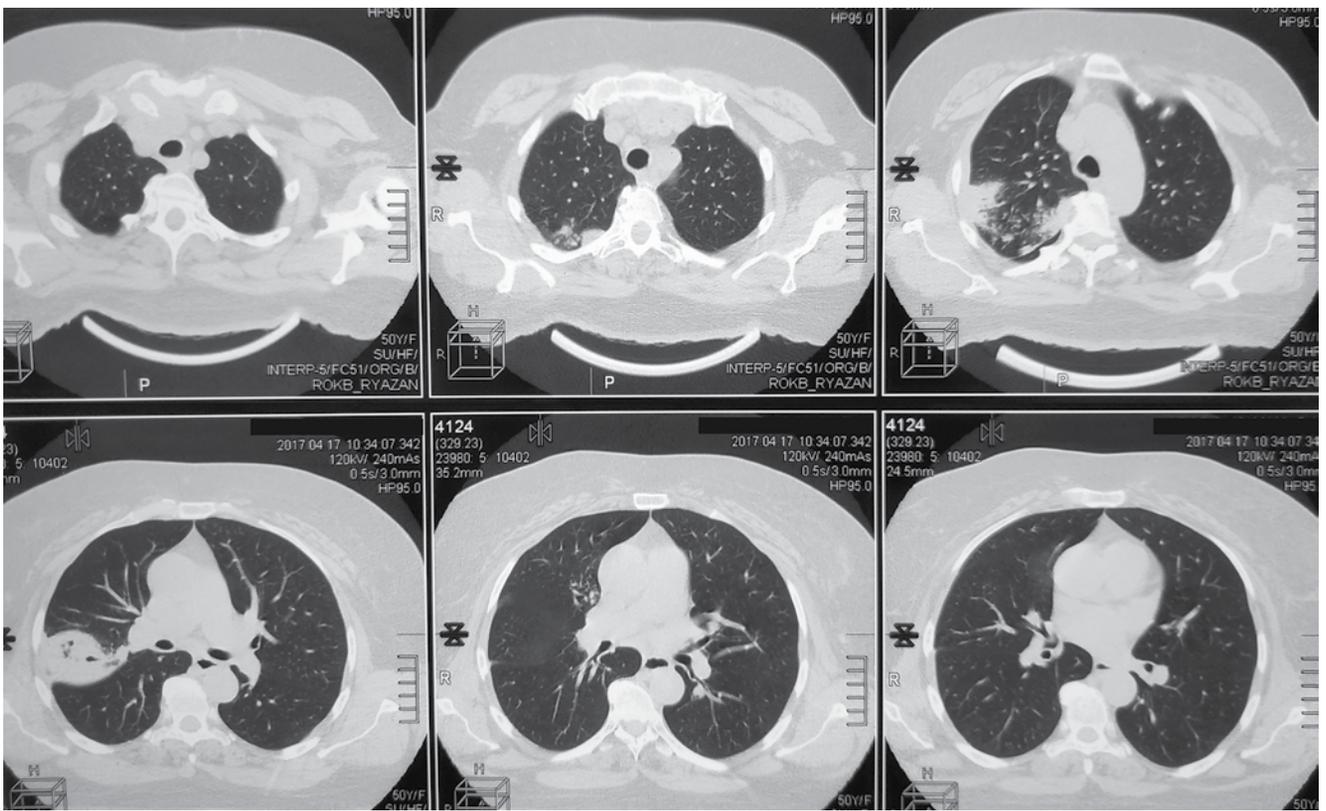


Рис. 1. Больная Р. Компьютерная томограмма органов грудной клетки при выявлении туберкулеза в 2017 г.

Fig. 1. Female patient R. Chest computed tomography when tuberculosis was detected in 2017

цикloserин – 0,5 г; моксифлоксацин – 0,4 г; про-тионамид – 0,75 г; натрия аминосалицилат – 9,0 г. Получен положительный эффект, но сформировалась крупная туберкулема.

При поступлении в хирургическое отделение состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка не деформирована, обычного строения. Дыхание везикулярное, без хрипов, частота дыхательных движений (ЧДД) – 15 в 1 мин, температура тела – 36,5°C. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

При мультискановой компьютерной томографии органов грудной клетки от 24.01.2018 г. во 2-м сегменте (С₂) правого легкого субплеврально на фоне фиброзно-деформированного легочного рисунка определялся фокус округлой формы, размером 35 мм, неоднородной структуры с краевым распадом; в окружающей паренхиме и С₃ справа – мягкотканые очаги; в левом легком изменений не выявлено. Заключение: туберкулема в фазе распада и обсеменения. При фибробронхоскопии выявлен диффузный катаральный эндобронхит 0-1-й степени. При фиброгастроэноскопии – катаральный атрофический пангастрит, бульбит, признаки

дискинезии желчевыводящих путей, дуоденогастральный рефлюкс. При спирометрии выявлена умеренно выраженная бронхиальная обструкция. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости – признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени, состояние после холецистэктомии (произведена в 2000 г.). ЭКГ от 06.02.2018 г. – диффузное нарушение реполяризации желудочков. Осмотрена гинекологом, оториноларингологом – патологии не выявлено. Общий анализ крови от 30.01.2018 г.: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 149 г/л, цветовой показатель – 0,99, лейкоциты – $8,5 \times 10^9/л$, эозинофилы – 1%, сегментоядерные – 45%, лимфоциты – 45%, моноциты – 9%, СОЭ – 15 мм/ч. Биохимический анализ крови от 30.01.2018 г.: общий белок – 67,9 г/л, билирубин – 14,0 ммоль/л, АСТ – 15 ед, тимоловая проба – 6,8 ед, креатинин – 86,4 ммоль/л, мочевины – 5,0 ммоль/л, сахар – 5,9 ммоль/л. Анализ мочи от 30.01.2018 г.: удельный вес – 1015, белок – 0, реакция – кислая, эпителий плоский – 3-4 клетки, лейкоциты – 0-1 клетка в поле зрения. Коагулограмма от 05.02.2018 г.: протромбиновый индекс – 0,93, тромбиновое время – 9,7 с, растворимые фибрин-мономерные комплексы – $3,5 \times 10^{-2}$ г/л, фибриноген – 3,1 г/л, фибринолитическая активность – 5 мин, гематокрит – 0,44. ИФА крови на ВИЧ и гепатиты В, С – отрицательные. Осмотрена терапевтом, заключение – гипертоническая болезнь II степени, III стадии, риск 3. Постхолецистэктомии

ческий синдром. Катаральный пангастрит, бульбит. Пациентка была представлена на врачебную комиссию, которая приняла решение о необходимости и возможности хирургического лечения.

Операция верхней билобэктомии справа с лимфодиссекцией выполнена 7.02.2018 г. Ход операции: положение больной на левом боку, переднебоковая торакотомия справа в 5-м межреберье. Плевральная полость местами зарощена плотными спайками. Остро, с коагуляцией легкое выделено из сращений. При ревизии верхняя доля уменьшена в объеме, в глубине второго сегмента определяются плотная округлой формы туберкулема диаметром 4,5 см, с множественными до 1 см очагами обсеменения вокруг. В средней доле также определялись множественные очаги до 1 см в диаметре. В нижней доле патологических изменений не выявлено. Определялись множественные увеличенные до 1,5 см лимфоузлы 10-14-й групп по IASLC. После ревизии легкого и средостения принято решение выполнить верхнюю билобэктомию с лимфодиссекцией. Междолевые борозды выражены хорошо. Последовательно выделены, дважды перевязаны, пересечены с УО-30 – верхнедолевая артерия, верхняя легочная вена, отдельно среднедолевая вена (отходит от нижнедолевой). Выделены перевязаны, клипированы и пересечены артерии второго, четвертого и пятого сегментов. Выполнена лимфодиссекция корня легкого и средостения. Выделен, пересечен с УО-40 – среднедолевой бронх. Междолевая борозда между верхней и нижней долями пересечена с УО-40. Верхнедолевой бронх пересечен с УО-40. Культы бронхов верхней и средней долей дополнительно прошиты викрилом 3,0. Механические швы коагулированы. Разрушена легочная связка. Плевральная полость дренирована. Выполнено послойное ушивание раны. Длительность операции – 120 мин, кровопотеря – 200 мл.

Ход анестезии: до начала операции артериальное давление – 145/80 мм рт. ст., пульс – 78 в 1 мин, ЧДД – 18 в 1 мин, SatO₂ – 95%. Вводный наркоз: диазепам – 10 мг, кетамин – 150 мг, пропофол 1% – 30 мг. Прекураризация – цисатракурия безилат 4 мг. Местная анестезия слизистой глотки – лидокаин 10%. На фоне тотальной релаксации суксаметония хлоридом 160 мг выполнена с первой попытки интубация двухпросветной трубкой № 37 с манжеткой. Искусственная вентиляция легких аппаратом Ather 7, ДО – 0,3/0,5 л, МОД – 5/7 л/мин, релаксация во время операции – нимбекс 25 мг. Показатели монитора во время наркоза: АД – 140/90, 150/90, 130/90, 110/70, 130/90 мм рт. ст., ЧСС в 1 мин – 82, 86, 88, 90, 88, 86. SatO₂ – 97-99%. Израсходовано наркотических и анальгезирующих средств: кетамин – 200 мг, фентанил 0,005% – 6 мл, пропофол 1% – 700 мг. Внутривенно введено лекарственных средств: физиологический раствор – 1 000 мл, кальция хлорид 10% – 20 мл, пираретам 20% – 20 мл, урадипил – 25 мг. Длительность анестезии: начало

в 9:30, окончание – в 12:00. Длительность однолечной вентиляции 1 ч 40 мин. Экстубация в 12:05. Пациентка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации. Показатели при переводе: АД – 140/90 мм рт. ст., ЧСС – 100 в 1 мин, частота дыхательных движений – 18 в 1 мин.

После операции в 12:15 выполнена электрокардиограмма (ЭКГ), заключение: диффузное нарушение реполяризации желудочков, без динамики по сравнению с предоперационной ЭКГ. Обезболивание проводилось наркотическими анальгетиками. В течение 1,5 ч показатели гемодинамики были стабильными. В 13:30 по монитору зафиксировано внезапное падение АД до 70/40 мм рт. ст., брадикардия – до 43 в мин, снижение сатурации кислорода – до 86%. Пациентка в сознании и жалуется на боли в области послеоперационной раны. Кожа бледная, небольшой цианоз губ. После введения 0,5 мл 0,1%-ного раствора атропина ЧСС не изменилась, начата внутривенная инфузия дофамина 400 мг через инфузомат 1-3 мл/ч. На ЭКГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса (рис. 2). Аускультативно тоны сердца глухие, ритм правильный. АД 80/40 мм рт. ст., ЧСС – 51 в мин. По дренажам из плевральной полости отделяемое скудное геморагическое, воздухоотечения нет, рентгенологически легочные поля прозрачные, оперированное правое легкое полностью расправилось. В 13:45 осмотрена кардиологом, который заподозрил острый ИМ, полную блокаду левой ножки пучка Гиса, кардиогенный шок. Выполнен тропониновый тест, результат – слабopоложительный. Назначен клопидогрель 300 мг и аспирин 0,5 таблетки внутрь однократно. В 14:20 после консультации по телефону с кардиологом Рязанского областного кардиологического диспансера принято решение, что транспортировка в специализированное медицинское учреждение невозможна из-за тяжести состояния больной. Рекомендовано через 6 ч после оперативного вмешательства начать антикоагуляционную терапию и продолжить вазопрессорную поддержку. Вводился: эноксапарин натрия 0,8 мг в 19:00 и 7:00 8.02.2018 г., атропин 0,5 мл и 1 мл п/к в 20:00 и 21:00, цефтриаксон 1 г 2 раза в сутки, инсулин по схеме. Проводилась инсуффляция увлажненного кислорода. На фоне проводимого лечения состояние пациентки в течение суток оценивалось как тяжелое, жалобы на затрудненное дыхание, АД – 130/80 мм рт. ст., сохранялась брадикардия – 56 ударов в 1 мин. 8.02.2018 г. в 10:30 осмотрена кардиологом кардиодиспансера, установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, нижний Q-инфаркт миокарда левого желудочка от 7.02.2018 г. Killip IV. Преходящая атриовентрикулярная блокада блокада 2-3-й ст.; полная блокада левой ножки пучка Гиса. Желудочковая экстрасистолия. Пароксизм фибрилляции предсердий от 08.02.2018 г.

Пациентка на реанимобиле переведена в Рязанский кардиодиспансер, где выполнена коронарогра-

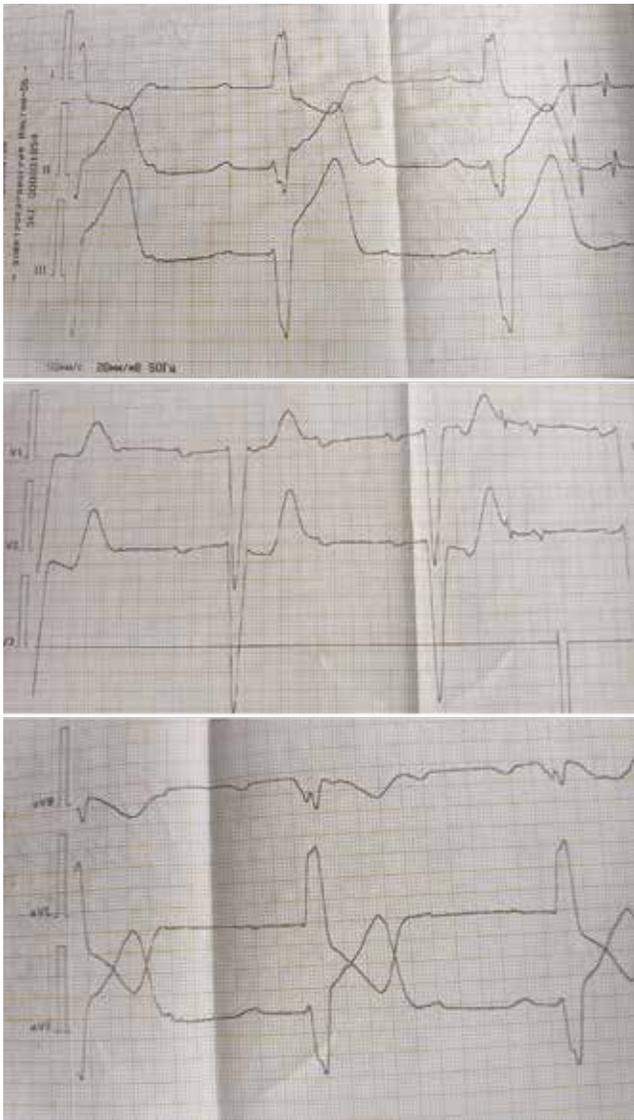


Рис. 2. Больная Р. ЭКГ при первых признаках нарушения гемодинамики (описание в тексте)

Fig. 2. Female patient R. ECG by the first signs of hemodynamic disorders (described in the text)

фия (КАГ). Протокол КАГ – правый тип коронарного кровоснабжения сердца. Ствол левой коронарной артерии с четкими ровными контурами. Передняя межжелудочковая артерия в среднем сегменте сужена до 50%. Правая коронарная артерия (ПКА) в среднем сегменте окклюзирована, постокклюзионные отделы не заполняются. В устье ПКА установлен проводниковый катетер. Выполнены проводниковая реканализация, катетерная тромбаспирация зоны окклюзии ПКА. На контрольной КАГ в среднем сегменте ПКА определяется окклюзирующий стеноз 99%, далее ПКА с неровными контурами, заднебазальная ветвь не контрастируется. Задняя межжелудочковая ветвь малого калибра, контрастируется с неровными контурами. Выполнена катетерная тромбаспирация из заднебазальной ветви с последующим эндопротезированием среднего сегмента ПКА стентом с лекарственным покрытием

3,0-18 мм. На контрольной КАГ над стентом и ниже стента определяются дефекты контрастирования (фрагменты тромба). Вновь выполнена катетерная тромбаспирация. На контрольной КАГ просвет ПКА в зоне эндопротезирования восстановлен полностью, дефекты контрастирования отсутствуют, кровоток по заднебоковой ветви ТИМІ 0-1, по задней межжелудочковой ветви ТИМІ 1-2.

Лабораторные показатели: общий анализ крови – эритроциты $4,95 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 139 г/л, тромбоциты $454 \times 10^9/л$, лейкоциты – $11,79 \times 10^9/л$, эозинофилы – 3,6%, сегментоядерные нейтрофилы – 68,4%, лимфоциты – 22,4%, моноциты – 5%, СОЭ – 28 мм/ч, гематокрит – 0,452; биохимический анализ крови – креатинин 90,0 мкмоль/л, креатинфосфокиназа – 3 065 ед, креатинфосфокиназа миокардиальная фракция – 295 е/л. Коагулограмма от 09.02.2018 г.: протромбиновый индекс – 0,80, фибриноген – 3,0, тромбиновое время – 14,4, активированное частичное тромбопластиновое время – 38,6.

При УЗИ сердца от 09.02.2018 г. – аорта уплотнена, не расширена – 3,5 см, левое предсердие увеличено – 4,1 см, конечный диастолический размер – 5,2 см, конечный систолический размер – 3,4 см, фракция выброса – 64%. Зоны дискинезии выявлены – гипокинезия верхней трети задней стенки левого желудочка. Межжелудочковая перегородка – не утолщена. Задняя стенка левого желудочка – не утолщена. Правый желудочек – не расширен. Аортальный клапан – створки уплотнены. Митральный клапан – створки уплотнены, кальциноз основания ЗС. Трикуспидальный клапан – регургитация 1-2-й ст. Систолический градиент давления на трикуспидальный клапан – 38 мм рт. ст. Правое предсердие – $3,5 \times 3,8$ см.

Получала лечение: внутрь – нитросорбид, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, аторвастатин, каптоприл, лансопризол, амброксол, амоксиклав, лизиноприл; п/к: эноксапарин натрия, инсулин-актрапид, инсулин-изофан, в/в: калия хлорид + натрия хлорид, цефтриаксон. На фоне проведенного лечения общее состояние несколько улучшилось, боли за грудиной не отмечает, одышка уменьшилась, гемодинамика стабильная. АД 130-115/70-80 мм рт. ст., ЧСС – 68-74 в 1 мин, тоны сердца ослаблены, ритм правильный, дыхание везикулярное, хрипов нет. Отеков нет. Дренажи удалены на 3-и сут после операции.

Пациентка была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии 27.02.2018 г. ЭКГ при выписке – ритм синусовый. Подострая стадия крупноочагового нижнего ИМ с распространением на боковую стенку левого желудочка. Через 14 дней после операции была возобновлена противотуберкулезная химиотерапия под наблюдением фтизиатра. Спустя 4 мес. после операции состояние удовлетворительное. При гистологическом исследовании препарата во втором сегменте определялась туберкулема 4,5 см в диаметре с наличием распа-

да, в тканях верхней и средней долей обнаружены множественные очаги казеозного некроза от 4 до

8 мм в диаметре в фазе уплотнения, гиперплазия лимфоузлов.

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. Протасов К. В. Сердечно-сосудистые осложнения в экстракардиальной хирургии. – Иркутск: ИГМАПо, 2015. – 192 с.
2. Margano D. T., Yoldman L. Preoperative cardiac morbidity // *Anesthesiology*. – 1990. – Vol. 72, № 1. – P. 153-184.

REFERENCES

1. Protasov K.V. *Serdechno-sosudistye oslozhneniya v ekstrakardialnoy khirurgii*. [Cardiac and vascular complications in non-cardiac surgery]. Irkutsk, IGMAPO Publ., 2015, 192 p.
2. Margano D.T., Yoldman L. Preoperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*, 1990, vol. 72, no. 1, pp. 153-184.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Добин Виталий Лазаревич

Рязанский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии. 390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2. Тел.: 8 (4912) 92-01-51. E-mail: vitadob@gmail.com

Рязанский областной противотуберкулезный диспансер, 390046, Рязань, Голенчинское шоссе, д. 15.

Николаев Алексей Николаевич

заведующий отделением торакальной хирургии. E-mail: nalex12@mail.ru

Архипочкина Надежда Александровна

врач торакальный хирург отделения торакальной хирургии. Тел.: 8 (4912) 92-25-36.

Муравьева Марина Алексеевна

главный врач. Тел.: 8 (4912) 24-09-13.

Крюкова Людмила Михайловна

заведующая отделением. Тел.: 8 (4912) 92-25-36.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Vitaly L. Dobin

Ryazan State Medical University, Head of Phthisiology Department. Build. 2, 34, Shevchenko St., Ryazan, 390026. Phone: +7 (4912) 92-01-51. Email: vitadob@gmail.com

Ryazan Regional TB Dispensary, 15, Golenchenskoye Rd, Ryazan, 390046.

Aleksey N. Nikolaev

Head of Thoracic Surgery Department. E-mail: nalex12@mail.ru

Nadezhda A. Arkhipochkina

Thoracic Surgeon of Thoracic Surgery Department. Phone: +7 (4912) 92-25-36.

Marina A. Muravieva

Head Physician. Phone: +7 (4912) 24-09-13.

Ljudmila M. Kryukova

Head of Department. Phone: +7 (4912) 92-25-36.

Поступила 16.05 2019

Submitted as of 16.05 2019



Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза

Л. А. ШОВКУН¹, Д. А. КУДЛАЙ², Н. Ю. НИКОЛЕНКО³, Е. Д. КАМПОС¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

³ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены методы коррекции свободнорадикальных процессов в организме больных туберкулезом легких, которые имеют большое значение для купирования клинических симптомов, патоморфологических изменений, исхода заболевания. Показано влияние различных препаратов, обладающих антиоксидантным действием, на течение тканевой воспалительной реакции, развитие деструктивных изменений в легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты

Для цитирования: Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д. Характеристики некоторых препаратов с антиоксидантной активностью и их применение для лечения туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 58-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64>

Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment

L. A. SHOVKUN¹, D. A. KUDLAY², N. YU. NIKOLENKO³, E. D. KAMPOS¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review presents methods for management of free radical reactions in pulmonary tuberculosis patients which are of great importance for relief of clinical symptoms, pathomorphological changes, and the outcome of the disease. It describes the effect of various antioxidant drugs on the course of tissue inflammatory reaction and the development of destructive changes in the lungs.

Key words: pulmonary tuberculosis, free radical oxidation, antioxidants

For citations: Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Characteristics of certain drugs with antioxidant activity and their use in tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 58-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-58-64>

Для корреспонденции:

Шовкун Людмила Анатольевна
E-mail: Lshovkun@mail.ru

Correspondence:

Lyudmila A. Shovkun
Email: Lshovkun@mail.ru

Свободнорадикальное окисление (СРО) является одним из важнейших бактерицидных факторов фагоцитов, имеет особое значение при туберкулезе легких. Стимуляция СРО, как защитная реакция организма, направлена на уничтожение возбудителя [38, 45]. Однако собственные антиоксидантные системы микобактерий туберкулеза (МБТ) предотвращают их гибель [35-37, 41, 42], что способствует незавершенности фагоцитоза, а продолжающаяся генерация свободных радикалов в фагоцитах, не причиняя вреда МБТ, вызывает деструкцию окружающих тканей легкого [3, 46]. Следует отметить, что способностью стимулировать СРО также обладают противотуберкулезные препараты [29, 32, 44]. Нарушение равновесия между про- и антиоксидантными системами СРО рассматривается в настоящее время как универсальный неспецифический механизм патогенеза, лежащий в основе различных заболеваний [27, 28, 33]. Современные исследования отмечают важность коррекции дисбаланса между

активностью свободнорадикальных процессов и интенсивностью антиоксидантной защиты клеток у больных активным туберкулезом [11, 40, 42].

Состояние системы СРО и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции характеризуется более высоким уровнем прооксидации, что подтверждается высокой интенсивностью хемилюминесценции плазмы крови и активностью миелопероксидазы и низким уровнем антиоксидантной защиты, о которой свидетельствует низкий уровень супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах [3, 11]. Чрезмерная активация СРО способствует развитию аутоиммунных реакций и иммунного ответа по Th2-типу, что усиливает гуморальный иммунный ответ и проявляется усиленным распадом легочной ткани и быстрым прогрессированием процесса. Активные формы кислорода (АФК) также усиливают миграцию и активность нейтрофилов, способствуют их

дегрануляции [11, 47]. При продуктивном типе воспаления отмечается умеренная активация СРО, однако при недостаточном уровне антиоксидантной защиты АФК могут оказывать повреждающее действие на ткани, а также приводить к усиленной активности фибробластов, что способствует развитию фиброза легочной ткани, замедлению процессов рассасывания инфильтративных изменений, ухудшению биодоступности лекарственных препаратов, формированию больших остаточных изменений [3, 11, 31, 39].

Применение патогенетических средств, направленных на нормализацию процессов СРО, обязательно должно учитывать характер туберкулезного процесса и баланс между прооксидацией и антиоксидантной защитой. При экссудативном типе воспаления назначение антиоксидантной терапии показано в фазу интенсивной терапии для предупреждения распада легочной ткани, генерализации процесса, а при продуктивном воспалении применение антиоксидантов может способствовать некоторому снижению повреждающего действия АФК на клетки, уменьшению коллагенообразования и формирования фиброза и плотных очагов, улучшению рассасывания инфильтративных изменений [31, 39, 43].

Препараты или методы лечения, обладающие антиоксидантным действием, отражены в литературе, но выбор тех, которые применяются при туберкулезе, достаточно ограничен. По данным литературы и собственных исследований, в качестве антиоксидантов, наряду с давно применяемыми препаратами (α -токоферол, тиосульфат натрия, N-ацетилцистеин, глутоксим, препараты янтарной кислоты), могут использоваться и такие препараты, как мексидол, цитофлавин, тиотриазолин, тубосан, проявляющие антиоксидантный лечебный эффект при туберкулезе.

Известным природным антиоксидантом является α -токоферол, ингибирующий окисление жирных кислот и предотвращающий разрушение мембранных структур клеток свободными радикалами. Антирадикальная активность α -токоферола связана с наличием в структуре молекулы гидроксильной группы и, соответственно, электрон-донорными свойствами, чему способствует наличие метильных групп, ослабляющих связь водорода с кислородом. Взаимодействуя с перекисными радикалами, α -токоферол ингибирует процессы перекисного окисления липидов. Однако при окислении α -токоферола образуются хромоокисильные радикалы, способные продолжить СРО [27, 48]. Назначение аскорбиновой кислоты нейтрализует эти радикалы, восстанавливая их в исходный токоферол, а окисленная аскорбиновая кислота в свою очередь редуцируется восстановленным глутатионом. Поэтому применение в клинической практике α -токоферола должно обязательно сопровождаться назначением большому аскорбиновой кислоты или аскорутину во избежа-

ние стимулирования прооксидативных процессов [6, 27, 34, 45].

Также широко применяемый при туберкулезе тиосульфат натрия способствует восстановлению дисульфидных связей (-S-S-), образующихся при окислении SH-групп белковых молекул. Участвуя в регуляции тиолдисульфидного равновесия в организме, препарат способствует увеличению уровня эндогенных тиолов, что сопровождается уменьшением окислительно-восстановительного потенциала, и, таким образом, усиливает резистентность клеточных мембран к активным радикалам, оказывая мембраностабилизирующее и цитопротекторное действие [7, 32]. Тиолы имеют двойственный механизм антиоксидантного действия: они могут играть роль как донаторов протона (с образованием тиольных радикалов), так и хелаторов катионов переходных металлов. По степени предупреждения окислительного повреждения белков они являются более эффективными антиоксидантами, чем фенольные соединения, к которым относится α -токоферол [24, 32], то есть целесообразнее применять тиосульфат натрия в интенсивную фазу лечения у больных туберкулезом с экссудативным характером тканевой воспалительной реакции.

N-ацетилцистеин, в молекуле которого имеются сульфгидрильные группы, позволяет оказывать не только симптоматическое отхаркивающее действие за счет разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и к уменьшению вязкости слизи, но и системное антиоксидантное, цитопротекторное и противовоспалительное действие. Применение N-ацетилцистеина способствует увеличению уровня внутриклеточного глутатиона, что усиливает восстановление гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот за счет повышения активности глутатионпероксидазной и глутатион-S-трансферазной системы, а также способствует улучшению функции сурфактанта и уменьшению активности цитокинов – медиаторов воспаления. Прямое антиоксидантное действие N-ацетилцистеина обусловлено взаимодействием сульфгидрильной группы практически со всеми АФК, включая наиболее агрессивные формы, такие как гидроксильный и супероксиданион-радикал [7, 24, 28, 30].

Изучена антиоксидантная активность препаратов янтарной кислоты – реамберина (меглюмина натрия сукцинат) и ремаксола (янтарная кислота, меглюмин, инозин, метионин, никотинамид). Янтарная кислота, входящая в их состав, повышает активность глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Кроме того, янтарная кислота, являясь интермедиатом цикла Кребса, поддерживает сукцинатдегидрогеназное и сукцинатоксидазное его звено, активирует процессы окисления, поставляющие электроны для дыхательной цепи митохондрий, обеспечивает бы-

стрый ресинтез АТФ [9, 18]. Применение препаратов янтарной кислоты у больных туберкулезом способствует закрытию полостей распада и прекращению бактериовыделения, а также снижению риска лекарственных гепатитов, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов, особенно в период адаптации пациента к химиотерапии [4, 10, 16, 22].

Мексидол, представляющий собой соль янтарной кислоты и пиридоксина, также имеет широкий спектр фармакологической активности, включающий в числе прочего антигипоксическое, противовоспалительное, гепатопротекторное и антиоксидантное действие. Являясь ингибитором свободнорадикальных процессов, активирует супероксиддисмутазу, нейтрализующую супероксиданионрадикал. Усиливает энергетический обмен клетки, стимулируя прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному пути, повышает уровень восстановленной НАДФН, улучшая энергосинтезирующую функцию митохондрий, и оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов и, таким образом, не только повышает собственную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов, но и оказывает антигипоксический эффект [2, 8, 24]. Применение мексидола у больных туберкулезом не только способствует повышению эффективности лечения, но и снижает риск побочных нейро-, кардио- и гепатотоксических реакций, вызванных противотуберкулезными препаратами [8].

Цитофлавин, представляющий собой комбинацию янтарной кислоты, никотинамида, рибоксина, рибофлавина, является многофункциональным препаратом, оказывающим наравне с метаболическим, антигипоксическим, противовоспалительным и антиоксидантным, и цитопротекторное действие. Препарат стимулирует интенсивность аэробного гликолиза, что способствует утилизации свободного кислорода в тканях, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот. Рибоксин способствует активации образования в митохондриях НАД⁺ из никотинамида, стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и НАД⁺, подавлению ксантооксидазы и ингибированию свободнорадикальных процессов. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферменты клеток, восстанавливающие коферменты [никотинамиддинуклеотид (НАД·Н) и никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ·Н)] клеток, в частности, антиоксидантные системы убихиноновых оксиредуктаз, которые оказывают протекторное действие на мембраны клеток от агрессивного влияния радикальных частиц. Кроме того, никотинамид селективно ингибирует фермент поли-АДФ-рибозилсинтетазу, приводящий к дисфункции внутриклеточных

белков и последующей гибели клеток. Янтарная кислота усиливает обмен внутриклеточного глутатиона и активирует собственные антиоксидантные глутатионзависимые ферментные системы. Рибофлавин оказывает прямое противогипоксическое действие путем повышения активности флавиноредуктаз и нормализации уровня АТФ, а антиоксидантное действие обусловлено восстановлением окисленного глутатиона. В связи с этим применение цитофлавина у больных туберкулезом за счет комбинированного действия способствует уменьшению гиперцитокинемии и снижению симптомов системного воспалительного ответа, а также существенно снижает гепатотоксичность противотуберкулезной терапии [13, 24].

Глутоксим, представляющий собой химически синтезированный гексапептид, являющийся структурным аналогом естественного метаболита – окисленного глутатиона, помимо иммуномодулирующего действия, способен оказывать влияние на тиолдисульфидный обмен и окислительно-восстановительный метаболизм клетки, что связано с искусственной стабилизацией дисульфидной связи в структуре молекулы, это позволяет многократно усилить физиологические эффекты, присущие естественному немодифицированному окисленному глутатиону. Антиоксидантное действие препарата обусловлено рецептор-опосредованным усилением экспрессии глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1 и повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, что повышает защиту клеточных структур от токсического действия радикалов [15, 19, 21].

Влияние тиотриазолина (морфолиний 3-метил-1,2,4,-триазолин-5-тиоацетат) на СРО связано с усилением гликолитических путей синтеза АТФ, которые в условиях гипоксии являются наименее кислородозатратными. Перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов при этом угнетаются. Наличие в формуле тиотриазолина тиоловой группы препятствует связыванию с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков мембраны клеток, способствуя протекторному антиоксидантному действию. Немаловажной является его способность оказывать регулирующее воздействие на активность противорадикальных ферментов – каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [1].

Антиоксидантное, антигипоксическое, противовоспалительное, гепатопротекторное и иммуномодулирующее действие тиотриазолина делает его перспективным средством патогенетической терапии при инфильтративном туберкулезе легких, в частности, у пациентов с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции [11, 25, 26].

Трекрезан (триэтаноламониевая соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты) является оригинальным отечественным иммуномодулирующим препаратом

с выраженными биостимулирующими, адаптогенными и антиоксидантными свойствами. Кроме того, препарат стимулирует выработку α - и γ -интерферонов, способствует повышению и коррекции иммунного статуса организма за счет активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета. За счет антиоксидантного действия обладает гепатопротекторным, антитоксическим эффектами [23]. При включении трекрезана в курс лечения больных туберкулезом легких значительно ускорялось рассасывание инфильтратов, рентгенологически отмечалась более ранняя репарация легочной ткани [5, 14].

Препарат тубосан (метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноилгидразид), химическая формула состоит из пиримидинового производного (6-метилурацил), сульфоновой группы (SO_2) и антимикобактериальной группы в изониазиде [12]. Наличие сульфоновой группы, метильной группы, а также азота в структуре пиримидина дает возможность проявления как антиоксидантных, так и прооксидантных свойств [17, 20].

Установлена способность тубосана уменьшать интенсивность СРО, усиливать антиоксидантную

защиту клеток, что дает возможность его использования в комплексной терапии больных инфильтративным туберкулезом легких как с экссудативным, так и с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции [11].

Улучшение состояния системы СРО и антиоксидантной защиты клеток, уменьшение повреждающего действия АФК приводили к усилению рассасывания инфильтрации и закрытию полостей распада [11, 25, 26].

Таким образом, при лечении больных туберкулезом актуальным является комплексный подход, включающий назначение средств, обладающих действием на процессы СРО и антиоксидантной защиты, выбор которых зависит от характера воспаления, баланса прооксидантных и антиоксидантных процессов, фазы химиотерапии. Выбор врача должен зависеть в первую очередь от знания механизмов действия каждого назначаемого препарата, необходимости применения в той или иной стадии туберкулезного процесса, в зависимости от распространенности, наличия распада легочной ткани, склонности к экссудативному или продуктивному воспалению и появлению фиброза.

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. Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Волошин Н. А. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 2 (206). – С. 1-4.
2. Ваниев Э. В., Васильева И. А., Эргешов А. Э., Багдасарян Т. Р. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией // *Туб. и болезни легких.* – 2016. – Т. 94, № 7. – С. 56-60.
3. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Дударова Т. П., Болотов А. А. Предикторы закрытия полостей распада в туберкулезных инфильтратах в динамике консервативного лечения инфильтративного туберкулеза легких // *Клиническая медицина.* – 2013. – № 1. – С. 54-61.
4. Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарева Э. В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких // *Терапевтический архив.* – 2016. – № 3. – С. 73-78.
5. Воронков М. Г., Колесникова О. П., Расулов М. М., Мирскова А. Н. Фармакологические свойства и клинические эффекты Трекрезана // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2007. – № 5. – С. 7-13.
6. Дитятков А. Е., Тихонов В. А., Радзевич А. Е., Жолнин П. А. Применение альфа-токоферола ацетата в лечении гемодинамических нарушений у больных туберкулезом легких // *Пробл. туб.* – 2005. – № 3. – С. 46-48.
7. Жоров Г. А., Рубченков П. Н., Захарова Л. Л. Биопротекторная роль серо-содержащих соединений и перспективы применения натрия тиосульфата как полифункционального препарата // *Ветеринарная фармакология, токсикология и радиобиология.* – 2014. – № 2 (12). – С. 69-73.
8. Иванова О. Г., Мордык А. В. Патогенетические аспекты коррекции нарушения адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких // *Вестник современной клинической медицины.* – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 21-26.
9. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч. 2 // *Архив внутренней медицины.* – 2016. – № 3 (29). – С. 8-18.
10. Ильченко Л. Ю., Осканова Р. С., Федоров И. Г. Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях // *Терапия.* – 2015. – № 2. – С. 72-78.

REFERENCES

1. Belenichev I.F., Mazur I.A., Voloshin N.A. The mechanism of anti-ischemic and antioxidant action of thiotriazolin. *Novosti Meditsiny i Farmatsii.* 2007, no. 2 (206), pp. 1-4. (In Russ.)
2. Vaniev E.V., Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E., Bagdasaryan T.R. Difficulties in managing the patient with multiple drug resistant tuberculosis and concurrent conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 7, pp. 56-60. (In Russ.)
3. Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Dudarova T.P., Bolotov A.A. Predictors of cavities' healing in tuberculosis infiltrates in changes of conservative treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Klinicheskaya Meditsina*, 2013, no. 1, pp. 54-61. (In Russ.)
4. Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V. The effect of remaxol on the efficacy of standard treatment for patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2016, no. 3, pp. 73-78. (In Russ.)
5. Voronkov M.G., Kolesnikova O.P., Rasulov M.M., Mirskova A.N. The pharmacological properties and clinical effects of Trekrezan. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Journal*, 2007, no. 5, pp. 7-13. (In Russ.)
6. Dityatkov A.E., Tikhonov V.A., Radzevich A.E., Zholnin P.A. The use of alpha-tocopherol acetate in the treatment of hemodynamic disorders in pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2005, no. 3, pp. 46-48. (In Russ.)
7. Zhorov G.A., Rubchenkov P.N., Zakharova L.L. The bioprotective role of sulfur-containing compounds and prospects of using sodium thiosulfate as a multi-functional drug. *Veterinarnaya Farmakologiya, Toksikologiya i Radiobiologiya*, 2014, no. 2 (12), pp. 69-73. (In Russ.)
8. Ivanova O.G., Mordyk A.V. Pathogenetic aspects of management of adaptive response of the host in case of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 21-26. (In Russ.)
9. Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: action mechanisms and its use in clinical practice. Part 2. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2016, no. 3 (29), pp. 8-18. (In Russ.)
10. Ilchenko L.Yu., Oskanova R.S., Fedorov I.G. Opportunities to use remaxol in hepatotoxic disorders. *Terapiya*, 2015, no. 2, pp. 72-78. (In Russ.)

11. Кампос Е. Д. Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от клинико-лабораторных показателей: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2018. – 215 с.
12. Кибрик Б. С., Челнокова О. Г., Майстат Р. В. Применение тубосана в лечении больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 11. – С. 18-26.
13. Лазаренко Л. Л., Шкурупий В. А., Коваленко А. Л. и др. Цитофлавин – препарат патогенетической терапии туберкулеза // Врач. – 2007. – № 10. – С. 43-46.
14. Максимов М. Л., Аляутдин Р. Н. Эффективность и безопасность Трекрезана. Иммуномодулятор с адаптогенными свойствами // Терапия. – 2017. – Т. 2, № 12. – С. 114-121.
15. Маничева О. А., Соловьева Н. С., Антонов В. Г., Журавлев В. Ю., Мазохина С. В., Змазнова А. Е. Влияние глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 89-96.
16. Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 47-52.
17. Наумов В. З., Ющенко А. А., Теплый Д. Л. и др. Сравнительное изучение антиоксидантного действия солосульфона и α -токоферола // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 1. – С. 48-49.
18. Оковитый С. В., Радко С. В., Шустов Е. Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – № 9. – С. 24-28.
19. Ракишева Ж. К., Баласанянц Г. С., Соловьева Н. С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адьювантной терапии // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 443-447.
20. Рубцова С. А., Родыгин К. С., Кучин А. В. Полезная сераорганическая химия // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2010. – № 3. – С. 18-25.
21. Синицын М. В., Богадельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 10. – С. 3-9.
22. Суханов Д. С., Павлова М. В., Виноградова Т. И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 50-56.
23. Шабанов П. Д., Ганапольский В. П., Жумашева А. Б., Елистратов А. А., Мокеева Е. Г., Кудлай Д. А. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеoadаптогена, психоэнергизатора и иммуномодулятора // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2006. – Т. 15, № 1. – С. 53-57.
24. Шахмарданова С. А., Гулевская О. Н., Селецкая В. В., Зеленская А. В., Хананашвили Я. А., Нефедов Д. А., Галенко-Ярошевский П. А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 4-15.
25. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Франчук И. М. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободнорадикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких // Медицинский вестник юга России. – 2017. – Т. 2, № 8. – С. 46-52.
26. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Франчук И. М., Константинова А. В., Володько Н. А. Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции // Медицинский вестник юга России. – 2016. – № 1. – С. 87-91.
27. Aibana O., Franke M. F., Chuan-Chin Huang et al. Vitamin E status is inversely associated with risk of incident tuberculosis disease among household contacts // J. Nutrition. – 2018. – Vol. 148, № 1. – P. 56-62.
28. Amaral E. P., Conceição E. L., Costa D. L. et al. N-acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions // BMC Microbiol. – 2016. – Vol. 16. – P. 251.
29. Butov D. O., Kuzhk M. M., Kalmykova I. M., Kuznetsova I. M., Butova T. S. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy // J. Pulm. Respir. Med. – 2013. – Vol. 3. – P.161.
30. Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review) // The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library. – 2013. – Issue 5.
11. Kampos E.D. *Osobennosti primeneniya patogeneticheskoy terapii u bolnykh tuberkulezom legkikh v zavisimosti ot kliniko-laboratornykh pokazateley*. Diss. kand. med. nauk. [Specific parameters of use of pathogenetic therapy in pulmonary tuberculosis patients depending on the clinical and laboratory indicators. Cand. Diss.]. Moscow, 2018, 215 p.
12. Kibrik B.S., Chelnokova O.G., Maystat R.V. Use of tubosan in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 11, pp. 018-026. (In Russ.)
13. Lazarenko L.L., Shkurupiy V.A., Kovalenko A.L. et al. Cytoflavin as an adjuvant therapy of tuberculosis. *Vrach*, 2007, no. 10, pp. 43-46. (In Russ.)
14. Maksimov M.L., Alyautdin R.N. The efficiency and safety of Trekrezan. The immunomodulator with adaptogenic properties. *Terapiya*, 2017, vol. 2, no. 12, pp. 114-121. (In Russ.)
15. Manicheva O.A., Solovieva N.S., Antonov V.G., Zhuravlev V.Yu., Mazokhina S.V., Zmaznova A.E. The effect of glutoxim on antimycobacterial activity of isoniazid against to drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 9, pp. 89-96. (In Russ.)
16. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. Drug-induced liver lesions and their management in the clinical picture of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 47-52. (In Russ.)
17. Naumov V.Z., Yuschenko A.A., Teply D.L. et al. The comparative trial of the antioxidant effect of solasulfone and α -tocopherol. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2000, no. 1, pp. 48-49. (In Russ.)
18. Okovity S.V., Radko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target of pharmacotherapy. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal*, 2015, no. 9, pp. 24-28. (In Russ.)
19. Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Solovieva N.S. Treatment of pulmonary tuberculosis patients with resistance to isoniazid using adjuvant therapy. *Pulmonologiya*, 2019, vol. 29, no. 4, pp. 443-447. (In Russ.)
20. Rubtsova S.A., Rodygin K.S., Kuchin A.V. Useful sulfuric chemistry. *Izvestiya Komi Nauchnogo Tsentra UrO RAN*, 2010, no. 3, pp. 18-25. (In Russ.)
21. Sinitsyn M.V., Bogadelnikova I.V., Perelman M.I. Glutoxim – 10 years in tuberculosis control (tuberculosis treatment experience). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 10, pp. 3-9. (In Russ.)
22. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Vinogradova T.I. Clinical effectiveness of infusion solutions based on amber acid in the therapy of liver injury induced by anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 8, pp. 50-56. (In Russ.)
23. Shabanov P.D., Ganapolskiy V.P., Zhumasheva A.B., Elistratov A.A., Mokeeva E.G., Kudlay D.A. Trekrezan as a metabolic activator with the properties of a meteo-adaptogen, psychoenergizer and immunomodulator. *Vestnik Rossiiskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*, 2006, vol. 15, no. 1, pp. 53-57. (In Russ.)
24. Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V., Zelenskaya A.V., Khananashvili YA.A., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A. Antioxidants: classification, pharmacotherapeutic properties, and use in practical medicine. *Journal Fundamentalnoy Meditsiny i Biologii*, 2016, no. 3, pp. 4-15. (In Russ.)
25. Shovkun L.A., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Franchuk I.M. The effect of various methods of pathogenetic treatment on the processes of free-radical oxidation in infiltrative pulmonary tuberculosis patients. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2017, vol. 2, no. 8, pp. 46-52. (In Russ.)
26. Shovkun L.A., Kampos E.D., Franchuk I.M., Konstantinova A.V., Volodko N.A. The efficacy of pathogenetic treatment in pulmonary tuberculosis patients with the exudative type of inflammatory tissue reaction. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2016, no. 1, pp. 87-91. (In Russ.)
27. Aibana O., Franke M.F., Chuan-Chin Huang et al. Vitamin E status is inversely associated with risk of incident tuberculosis disease among household contacts. *J. Nutrition*, 2018, vol. 148, no. 1, pp. 56-62.
28. Amaral E.P., Conceição E.L., Costa D.L. et al. N-acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions. *BMC Microbiol.*, 2016, vol. 16, pp. 251.
29. Butov D.O., Kuzhk M.M., Kalmykova I.M., Kuznetsova I.M., Butova T. S. Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multi drug resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy. *J. Pulm. Respir. Med.*, 2013, vol. 3, pp.161.
30. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). *The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library.* 2013, issue 5.

31. Cheres P, Kim S.-J., Tulasiram S., Kamp D. W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.* – 2013. – Vol. 1832, № 7. – P. 1028-1040.
32. Coulson G. B., Johnson B. K., Zheng H. et al. Targeting *Mycobacterium tuberculosis* sensitivity to thiol stress at acidic pH kills the bacterium and potentiates antibiotics // *Cell Chemical Biology.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. 993-1004.
33. Dharmaraja A. T. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, № 8. – P. 3221-3240.
34. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T. D., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. – Issue 6. – Art. No. CD006086.
35. Idh J., Andersson B., Lerm M. et al. Reduced susceptibility of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive nitrogen species promotes survival in activated macrophages // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 7. – A.0181221.
36. Jaeger T. Peroxiredoxin systems in mycobacteria // *Subcellular Biochemistry.* – 2007. – Vol. 44. – P. 207-217.
37. Master S. S., Sander P., Springer B., Deretic V., Boettger E. C., Timmins G. S. Oxidative stress response genes in *Mycobacterium tuberculosis*: role of ahpC in resistance to peroxynitrite and stage-specific survival in macrophages // *Microbiology.* – 2002. – Vol. 148, № 10. – P. 3139-3144.
38. Mishra B. B., Lovewell R. R., Olive A. J. et al. Nitric oxide prevents a pathogen permissive granulocytic inflammation during tuberculosis // *Nature Microbiology.* – 2017. – Vol. 2. – P. 17072.
39. Mohod K., Dhok A., Kumar S. Status of oxidants and antioxidants in pulmonary tuberculosis with varying bacillary load // *J. Exp. Sci.* – 2011. – Vol. 2, № 6. – P. 35-37.
40. Nambi S., Long J. E., Mishra B. B. et al. The oxidative stress network of *Mycobacterium tuberculosis* reveals coordination between radical detoxification systems // *Cell Host Microbe.* – 2015. – № 6. – P. 829-837.
41. Piacenza L., Trujillo M., Rafael R. Reactive species and pathogen antioxidant networks during phagocytosis // *J. Experimental Med.* – 2019. – Vol. 216, № 3. – P. 501-516.
42. Piddington D. L., Fang F. C., Laessig T., Cooper A. M., Orme I. M. Buchmeier N. A. Cu, Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst // *Infection and Immunity.* – 2001. – Vol. 69, № 8. – P. 4980-4987.
43. Qualls J. E., Murray J. P. Immunometabolism within the tuberculosis granuloma: amino acids, hypoxia, and cellular respiration // *Semin Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 139-152.
44. Ramachandran V., Krishnamoorthy R., Vaithialingam B., Kodukkur V. P. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in pulmonary tuberculosis patients before and after anti-tubercular therapy // *Indian J. Tub.* – 2019. – Vol. 66. – P. 375-381.
45. Syal K., Chatterji D. Vitamin C: a natural inhibitor of cell wall functions and stress response in mycobacteria // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 1112. – P. 321-332.
46. Talhar S. S., Ambulkar P. S., Sontakke B. R. et al. Oxidative stress and its impact on mitochondrial DNA in pulmonary tuberculosis patients – a pilot study // *Indian J. Tub.* – 2019. – Vol. 66. – P. 227-233.
47. Van Acker H., Coenye T. The role of reactive oxygen species in antibiotic-mediated killing of bacteria // *Trends in Microbiology.* – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 456-466.
48. Vijayamalini M., Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione concentration in patients with pulmonary tuberculosis // *Cell. Biochem. Funct.* – 2004. – Vol. 22. – P. 19-22.
31. Cheres P, Kim S.J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2013, vol. 1832, no. 7, pp. 1028-1040.
32. Coulson G.B., Johnson B.K., Zheng H. et al. Targeting *Mycobacterium tuberculosis* sensitivity to thiol stress at acidic pH kills the bacterium and potentiates antibiotics. *Cell Chemical Biology*, 2017, vol. 24, no. 8, pp. 993-1004.
33. Dharmaraja A.T. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria. *J. Med. Chem.*, 2017, vol. 60, no. 8, pp. 3221-3240.
34. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T. D., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, issue 6, art. no. CD006086.
35. Idh J., Andersson B., Lerm M. et al. Reduced susceptibility of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* to reactive nitrogen species promotes survival in activated macrophages. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 7, A.0181221.
36. Jaeger T. Peroxiredoxin systems in mycobacteria. *Subcellular Biochemistry*, 2007, vol. 44, pp. 207-217.
37. Master S.S., Sander P., Springer B., Deretic V., Boettger E.C., Timmins G.S. Oxidative stress response genes in *Mycobacterium tuberculosis*: role of ahpC in resistance to peroxynitrite and stage-specific survival in macrophages. *Microbiology*, 2002, vol. 148, no. 10, pp. 3139-3144.
38. Mishra B.B., Lovewell R.R., Olive A.J. et al. Nitric oxide prevents a pathogen permissive granulocytic inflammation during tuberculosis. *Nature Microbiology*, 2017, vol. 2, pp. 17072.
39. Mohod K., Dhok A., Kumar S. Status of oxidants and antioxidants in pulmonary tuberculosis with varying bacillary load. *J. Exp. Sci.*, 2011, vol. 2, no. 6, pp. 35-37.
40. Nambi S., Long J.E., Mishra B.B. et al The oxidative stress network of *Mycobacterium tuberculosis* reveals coordination between radical detoxification systems. *Cell Host Microbe*, 2015, no. 6, pp. 829-837.
41. Piacenza L., Trujillo M., Rafael R. Reactive species and pathogen antioxidant networks during phagocytosis. *J. Experimental Med.*, 2019, vol. 216, no. 3, pp. 501-516.
42. Piddington D. L., Fang F. C., Laessig T., Cooper A. M., Orme I. M. Buchmeier N. A. Cu, Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst. *Infection and Immunity*, 2001, vol. 69, no. 8, pp. 4980-4987.
43. Qualls J.E., Murray J.P. Immunometabolism within the tuberculosis granuloma: amino acids, hypoxia, and cellular respiration. *Semin Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 139-152.
44. Ramachandran V., Krishnamoorthy R., Vaithialingam B., Kodukkur V.P. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in pulmonary tuberculosis patients before and after anti-tubercular therapy. *Indian J. Tub.*, 2019, vol. 66, pp. 375-381.
45. Syal K., Chatterji D. Vitamin C: a natural inhibitor of cell wall functions and stress response in mycobacteria. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, vol. 1112, pp. 321-332.
46. Talhar S.S., Ambulkar P.S., Sontakke B.R. et al. Oxidative stress and its impact on mitochondrial DNA in pulmonary tuberculosis patients – a pilot study. *Indian J. Tub.*, 2019, vol. 66, pp. 227-233.
47. Van Acker H., Coenye T. The role of reactive oxygen species in antibiotic-mediated killing of bacteria. *Trends in Microbiology*, 2017, vol. 25, no. 6, pp. 456-466.
48. Vijayamalini M., Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione concentration in patients with pulmonary tuberculosis. *Cell. Biochem. Funct.*, 2004, vol. 22, pp. 19-22.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Тел.: 8 (863) 250-42-00.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
29, Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don, 344022.
Phone: +7 (863) 250-42-00.

Шовкун Людмила Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза.
E-mail: Lshovkun@mail.ru

Кампос Елена Диеговна

кандидат медицинских наук, ассистент.
E-mail: campos84@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: 8 (499) 617-10-27.
E-mail: D62454@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
научный сотрудник научно-клинического отдела.
107014, Москва,
ул. Стромьнка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: Nynik77@gmail.com

Lyudmila A. Shovkun

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department.
Email: Lshovkun@mail.ru

Elena D. Campos

Candidate of Medical Sciences, Assistant.
Email: campos84@mail.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical
Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory
of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522.
Phone: +7 (499) 617-10-27.
Email: D62454@gmail.com

Nikolay Yu. Nikolenko

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control, Health Department of Moscow,
Researcher of Research Clinical Department.
10, Stromynka St., Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
Email: Nynik77@gmail.com

Поступила 26.01.2020

Submitted as of 26.01.2020.

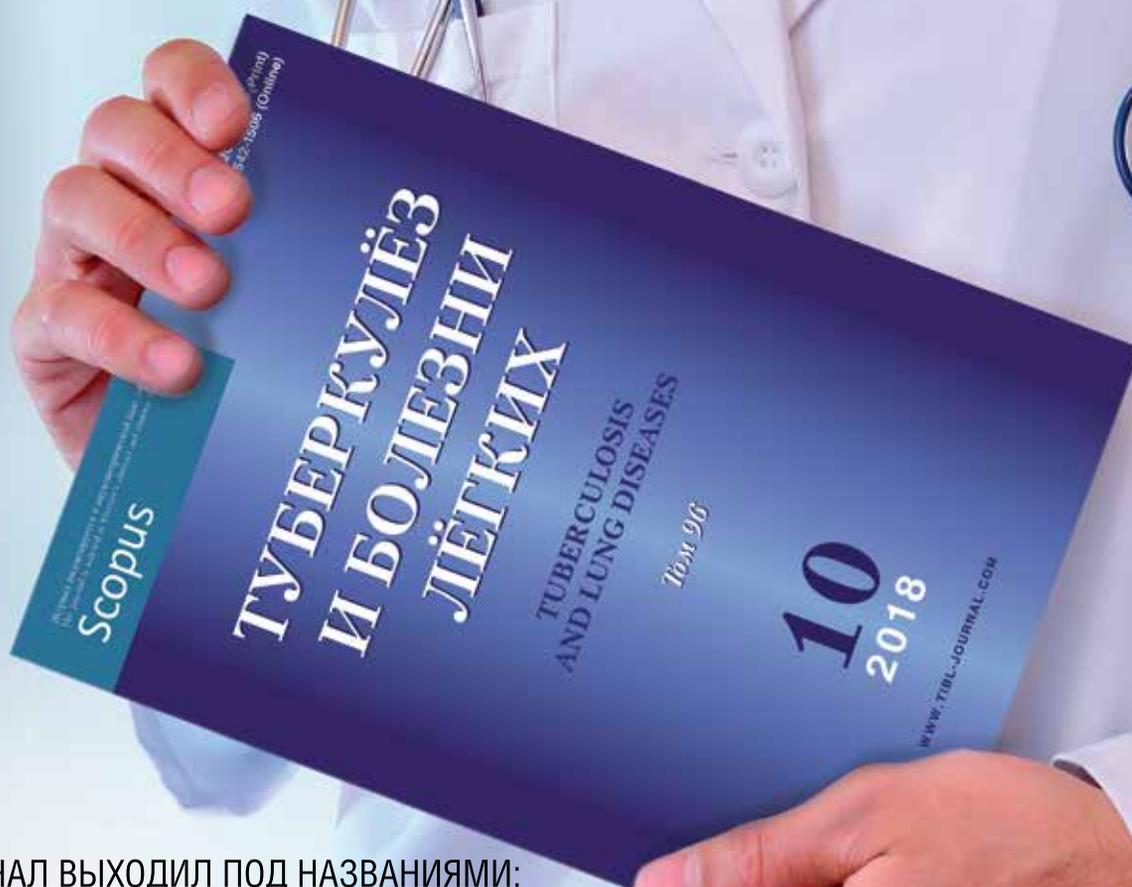
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

- ⊗ Новый механизм действия
- ⊗ Высокая бактерицидная активность
- ⊗ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊗ Сокращение длительности лечения
- ⊗ Сокращение периодов бактериовыделения*

 Sirturo™



 Generium 123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

 phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013