

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

11
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 №/ICP-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слюсцкая Л.В., Семеновна О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. – № 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. Слюсцкая Л.В., Литвинов В.Н., Качетков Я.А., Семеновна 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
11
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, ГКУЗ 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 кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, 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, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 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 Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

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

11
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' 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 of Pharmacology Department of Pharmacy
Institute. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

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, № 11, 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. Кuryuchina

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 ноября 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. 11, 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: November 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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи

Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Сидорова И. А., Михайлова Ю. В. 6

Туберкулез у детей России

Нечаева О. Б. 12

Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

Аллилуев А. С., Филинчук О. В., Шнайдер Е. Е., Голубчиков П. Н., Амичба Д. Э. 21

Генетический полиморфизм и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к офлоксацину и моксифлоксацину

Вахрушева Д. В., Умпелева Т. В., Еремеева Н. И., Лавренчук Л. С., Красноборова С. Ю., Панова А. Е. 27

Опыт применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Губкина М. Ф., Юхименко Н. В., Хохлова Ю. Ю., Стерликова С. С., Петракова И. Ю. 32

Информативность определения изоферментов аденозиндезаминазы в диагностике туберкулезного плеврита в зависимости от возраста пациентов

Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Эсмедляева Д. С., Яблонский П. К. 39

Эффективность применения стандартных режимов химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания

Лугинова Е. Ф., Гурьева О. И., Николаева Д. А. 45

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Возможности ультразвуковой диагностики повреждения легких при SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19): случай из практики

Неклюдова Г. В., Черняк А. В., Царева Н. А., Авдеев С. Н. 51

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D

Великая О. В., Васильева Л. В., Недомолкина С. А., Недомолкин С. В. 57

ORIGINAL ARTICLES

Federal Register of TB Cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system <i>Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Sidorova I.A., Mikhaylova Yu.V.</i>	6
Tuberculosis in children in Russia <i>Nechaeva O.B.</i>	12
Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses <i>Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnayder E.E., Golubchikov P.N., Amichba D.E.</i>	21
Genetic polymorphism and phenotypic resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> to ofloxacin and moxifloxacin <i>Vakhrusheva D. V., Umpeleva T. V., Ereemeeva N. I., Lavrenchuk L. S., Krasnoborova S. Yu., Panova A. E.</i>	27
Short course chemotherapy in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis <i>Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S., Petrakova I.Yu.</i>	32
The informative value of adenosine deaminase isoenzymes testing in the diagnosis of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients <i>Dyakova M.E., Perova T.L., Esmedlyaeva D.S., Yablonskiy P.K.</i>	39
Efficacy of standard chemotherapy regimens in children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis <i>Luginova E.F., Gurieva O.I., Nikolaeva D.A.</i>	45

CLINICAL CASE

Opportunities of ultrasound diagnostics of lung injury in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a clinical case <i>Neklyudova G.V., Chernyak A.V., Tsareva N.A., Avdeev S.N.</i>	51
--	----

LITERATURE REVIEW

Correlation between bronchopulmonary diseases and vitamin D level <i>Velikaya O.V., Vasilieva L.V., Nedomolkina S.A., Nedomolkin S.V.</i>	57
--	----



Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи

В. В. ТЕСТОВ¹, С. А. СТЕРЛИКОВ², И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, И. А. СИДОРОВА¹, Ю. В. МИХАЙЛОВА²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать влияние противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации по данным Федерального регистра лиц, больных туберкулезом (ФРБТ).

Материалы и методы. С использованием метода регрессионного анализа сведений, полученных из форм федерального и отраслевого статистического наблюдения, составлены уравнения регрессии, определены расчетные показатели для каждого месяца 2020 г. Расчетные показатели сравнили с данными, полученными при ежемесячной выгрузке из ФРБТ за период с января по июнь 2020 г.

Результаты. Дефицит регистрации всех случаев лечения туберкулеза относительно расчетных показателей в мае-июне 2020 г. составил 24,4-24,7%, в том числе 24,8% по впервые выявленным больным и пациентам с рецидивом. Это близко к прогнозируемому Всемирной организацией здравоохранения значению (25%). Число случаев туберкулеза, выявленных посмертно, выросло на 37,1%. Число выявленных больных туберкулезом детей 0-14 и 15-17 лет снизилось на 31,4 и 28,2% соответственно. В июне 2020 г. отмечался рост почти всех регистрируемых показателей, связанный с активизацией мероприятий по выявлению случаев туберкулеза.

Выводы. ФРБТ позволяет оперативно отслеживать влияние противоэпидемических мероприятий, связанных с COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи населению. После периода существенного снижения числа зарегистрированных больных туберкулезом в апреле и мае 2020 г. уже в июне, по мере снятия противоэпидемических мероприятий, связанных с COVID-19, отмечается тенденция к восстановлению числа зарегистрированных пациентов и приближения их к расчетным значениям.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология туберкулеза, COVID-19, регистр больных туберкулезом, влияние COVID-19 на туберкулез

Для цитирования: Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Сидорова И. А., Михайлова Ю. В. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 6-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>

Federal Register of TB Cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system

V. V. TESTOV¹, S. A. STERLIKOV², I. A. VASILYEVA¹, I. A. SIDOROVA¹, YU. V. MIKHAYLOVA²

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to analyze the impact of response activities to the COVID-19 pandemic on the system of tuberculosis care provided to the population of the Russian Federation based on the data of the Federal Register of TB Cases (FRTBC).

Subjects and methods. Using regression analysis of data obtained from the forms of federal and sectoral statistical observation, regression equations were drawn up, and estimated indicators were determined for each month of 2020. The estimated indicators were compared with the data obtained from monthly reports downloaded from FRTBC from January to June 2020.

Results. The shortfall in the registration of all cases of tuberculosis treatment relative to estimated indicators in May-June 2020 amounted to 24.4-24.7%, including 24.8% for new cases and relapses. That is very close to the value estimated by the World Health Organisation (25%). The number of tuberculosis cases detected post mortem increased by 37.1%. The number of detected pediatric tuberculosis cases at the age of 0-14 and 15-17 years old decreased by 31.4 and 28.2%, respectively. In June 2020, there was an increase in almost all recorded indicators that was due to the intensified tuberculosis detection activities.

Conclusions. FRTBC allows performing prompt monitoring of the impact of response activities to the COVID-19 pandemic on the system of tuberculosis care provided to the population. After a period of a significant decrease in the number of registered tuberculosis patients in April and May 2020, in June, as anti-epidemic activities related to COVID-19 were slowed down, the number of registered patients tended to reach the previous level and approach their estimated values.

Key words: tuberculosis, tuberculosis epidemiology, COVID-19, the register of TB cases, the impact of COVID-19 on tuberculosis

For citations: Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Sidorova I.A., Mikhaylova Yu.V. Federal Register of TB Cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 6-11. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>

Для корреспонденции:
Тестов Вадим Витальевич
E-mail: testov.vadim@mail.ru

Correspondence:
Vadim V. Testov
Email: testov.vadim@mail.ru

Пандемия COVID-19 и связанные с ней противоэпидемические мероприятия привели к существенным социально-экономическим изменениям в обществе. Это коснулось и основных разделов противотуберкулезной работы, таких как выявление, диагностика и лечение больных туберкулезом.

Описано [2, 6] следующее негативное влияние пандемии COVID-19 на организацию противотуберкулезных мероприятий и эффективность лечения туберкулеза:

- нарушение процесса выявления больных туберкулезом из-за снижения охвата населения мероприятиями по активному (периодические медицинские осмотры) выявлению больных туберкулезом [1] и при обращении за медицинской помощью (в том числе связанное с боязнью стигматизации по поводу возможного заболевания COVID-19 и боязни заразиться SARS-CoV-2 в медицинских организациях) [2, 6]. Особое влияние данные обстоятельства оказывают на выявление туберкулеза у детей [6, 9]. В связи с этим можно было ожидать существенного снижения числа больных туберкулезом относительно их расчетного количества, более выраженное у детей;
- нарушение мероприятий по профилактике туберкулеза, особенно касающихся обследования лиц из контакта с больными туберкулезом [7];
- рост смертности от туберкулеза [3], в первую очередь числа случаев туберкулеза, выявленных посмертно;
- возможность реактивации латентной туберкулезной инфекции из-за экономических проблем у населения [4];
- нарушение процесса диагностики лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам из-за боязни посещения пациентом медицинских организаций [6], отсутствия средств для проезда к месту обследования [2]. Представляется маловероятной реализация данного механизма в Российской Федерации, однако если это случится, следует ожидать более существенного снижения относительно расчетного числа больных, зарегистрированных на IV, V режимы химиотерапии (РХТ), по сравнению с пациентами, зарегистрированными на I, II, III РХТ;
- нарушение процесса лечения больных туберкулезом, в том числе за счет перебоев снабжения противотуберкулезными препаратами [9], дефицита медицинского персонала из-за его заболевания COVID-19 и/или перенаправления на борьбу с COVID-19 [6, 9], трудностей с перемещением пациентов к месту лечения из-за карантинных ограничений, снижения доходов населения, ненадлежащей работы транспорта [2, 4, 8], перепрофилирования коек с лечения туберкулеза на лечение COVID-19 [4], стигмы COVID-19 [6], нарушения контроля ле-

чения туберкулеза – выдачи противотуберкулезных препаратов для самостоятельного бесконтрольного приема на длительное время [2, 5].

Согласно прогнозу Р. Glaziou, ожидается глобальное снижение регистрируемой заболеваемости туберкулезом на 25% в течение 3 мес., а также рост смертности на 13% к окончанию 2020 г. [3].

С 2017 г. в Российской Федерации проводится регистрация случаев с использованием Федерального регистра лиц, больных туберкулезом (ФРБТ), который позволяет получать оперативные сведения о зарегистрированных для лечения пациентах. Мы сочли целесообразным использовать ФРБТ, чтобы определить влияние противоэпидемических мероприятий по COVID-19 на показатели регистрации больных туберкулезом.

Цель исследования: проанализировать по данным ФРБТ влияние противоэпидемических мероприятий, обусловленных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации.

Материалы и методы

Использовали сведения формы 2-ТБ, выгружаемой из ФРБТ (2-ТБ/ФРБТ).

Поскольку в последние годы регулярно отмечалась самостоятельная динамика показателей (обусловленная в первую очередь снижением числа впервые выявленных больных туберкулезом), для получения расчетного числа пациентов, регистрация которых ожидалась в ФРБТ в 2020 г., использовали методы линейного и нелинейного регрессионного анализа. Уравнение регрессии получали на основании данных по гражданскому здравоохранению Российской Федерации, начиная с 2015 г. (выбор первоначальной точки обусловлен тем, что именно с 2015 г. в регулярной статистической отчетности формировались данные, включающие Республику Крым и г. Севастополь). Использовали сведения форм статистического наблюдения № 2-ТБ «Сведения о больных, зарегистрированных для лечения», утвержденной Приказом Минздрава России № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» (2-ТБ/50) и № 8 Федерального статистического наблюдения «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (ф. 8).

Алгоритм получения расчетного числа случаев, зарегистрированных в каждом месяце 2020 г., предполагал, что динамика числа случаев, согласно выявленной при регрессионном анализе закономерности, происходит равномерно по месяцам. Алгоритм включал 4 этапа: 1) исходя из данных форм 2-ТБ/50 за 2015-2019 гг. получение методом наименьших

квадратов уравнения регрессии с приемлемым коэффициентом детерминации – $R^2 > 0,8$; 2) расчет числа больных туберкулезом или случаев лечения туберкулеза, которое ожидалось к регистрации в 2020 г. при отсутствии воздействия COVID-19; 3) расчет коэффициента отношения (n_{2020}/n_{2019}) ожидаемого числа зарегистрированных в 2020 г. случаев (n_{2020}) к фактическому числу случаев (n_{2019}), зарегистрированных в 2019 г.; 4) применение полученного коэффициента к соответствующим ежемесячным данным 2019 г., выгружаемым из форм 2-ТБ/ФРБТ, и получение расчетного значения по-

казателя для каждого месяца 2020 г. Ожидаемые значения показателей, полученные с использованием методов регрессионного анализа, а также формулы и промежуточные значения при реализации алгоритма представлены в таблице.

Расчетное число других случаев повторного лечения (кроме случаев рецидива туберкулеза) не определялось путем регрессионного анализа, поскольку число случаев повторного лечения не обнаруживало направленной динамики. В связи с этим ожидалось, что регистрация этих случаев не будет отличаться от таковой в 2019 г.

Таблица. Ожидаемые значения показателей, полученные с использованием методов регрессионного анализа
Table. The estimated rates calculated by regression analysis

Показатель	Уравнение регрессии	R^2	Ожидалось в 2020 г. по 2-ТБ/50 n_{2020}	Зарегистрировано в 2019 г. по 2-ТБ/50 n_{2019}	Отношение n_{2020}/n_{2019}
Число случаев лечения по I, II, III РХТ	$y = -6\,794,1x + 93\,483$	0,99	52 718	59 808	0,88
Число случаев лечения по IV, V РХТ	$y = 21760e^{0,0716x}$	0,94	33 473	32 099	1,04
Число новых случаев туберкулеза	$y = -4\,474,6x + 77\,820$	0,99	50 972	55 668	0,92
Число случаев рецидива туберкулеза	$y = -838\ln(x) + 11\,967$	0,97	10 464	10 666	0,98
Число впервые выявленных детей 0-14 лет	$y = -280,4x + 3\,351,4$	0,98	1 669	2 006	0,83
Число впервые выявленных детей 15-17 лет	$y = -90,5x + 1\,148,3$	0,99	605	717	0,84
Число выявленных посмертно	$y = -244,8\ln(x) + 1\,452$	0,92	1 014	1 106	0,92

Примечание: в формулах x – порядковый номер года при построении уравнения регрессии: 2015 – 1, 2016 – 2, 2017 – 3, 2018 – 4, 2019 – 5, 2020 (расчетный) – 6; y – искомое значение показателя за год с соответствующим номером; e – основание натурального логарифма; приблизительно равно 2,71828; $\ln$ – функция натурального логарифма

Результаты исследования

Число случаев лечения по I, II, III и по IV, V РХТ в начале 2020 г. было несколько выше ожидаемых. Это может быть связано с рядом эффектов: улучшение регистрации отдельных групп пациентов в связи с необходимостью планирования им лекарственного обеспечения; большей продолжительностью месяца февраля в високосном году. Однако уже в апреле отмечалось существенное снижение числа зарегистрированных пациентов относительно ожидаемого (рис. 1).

Дефицит регистрации в течение апреля-июня составил 24,7% для случаев лечения по I, II, III РХТ и 24,4% для случаев лечения по IV, V РХТ. Тем не менее ожидаемое число случаев лечения по IV, V РХТ снизилось даже несколько меньше, чем число случаев по I, II, III РХТ, что косвенно свидетельствует о том, что микробиологическая диагностика лекарственно-устойчивого туберкулеза не пострадала.

Аналогичным образом отмечалось снижение числа впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза (рис. 2).

Дефицит регистрации впервые выявленных больных составил 25,7%, а пациентов с рецидивом туберкулеза – 22,7%; всего же число инцидентных случаев туберкулеза (впервые выявленных больных и пациентов с рецидивом туберкулеза) снизи-

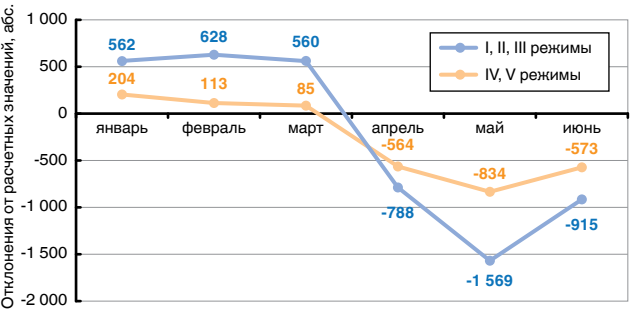


Рис. 1. Нарастание (положительные значения) или снижение (отрицательные значения) числа случаев лечения по I, II, III и по IV, V РХТ в первом полугодии 2020 г. относительно их расчетного числа

Fig. 1. Increase (positive values) or decrease (negative values) in the number of treatment cases as per chemotherapy regimens I, II, III and IV, V in the first 6 months of 2020 relative to their estimated numbers

лось на 24,8%, что хорошо согласуется с прогнозом P. Glasiou (25%) [3]. При этом отмечается рост числа случаев туберкулеза, зарегистрированных посмертно: если в первые 3 мес. их число соответствовало ожидаемому, то в апреле-июне 2020 г. зарегистрировано на 37,1% больше ожидаемого. Это также (в отношении числа впервые выявленных больных и случаев туберкулеза, выявленных посмертно) со-

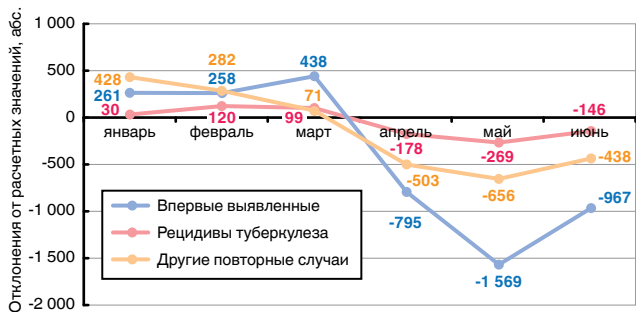


Рис. 2. Нарастание (положительные значения) или снижение (отрицательные значения) числа больных, проходящих лечение (по поводу впервые выявленного туберкулеза, рецидива, других повторных случаев лечения), относительно их расчетного числа

Fig. 2. Increase (positive values) or decrease (negative values) in the number of patients undergoing treatment (for new cases, relapses, and other re-treatment cases) relative to their estimated numbers

гласуется с моделью, предложенной отечественными авторами [1] (хотя и не вполне согласуется в отношении числа пациентов с рецидивом: вместо ожидаемой стабильности оно все-таки снизилось, хотя и не столь значительно, как число новых случаев туберкулеза).

Число зарегистрированных повторных случаев лечения в апреле-июне 2020 г. также снизилось на 25,7% относительно прошлогоднего.

Однако нельзя не отметить и положительную тенденцию: по мере поэтапного смягчения противоэпидемических мероприятий по COVID-19 в июне 2020 г. отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев туберкулеза. Больше всего это проявилось в отношении новых случаев туберкулеза, что свидетельствует о частичном восстановлении процесса выявления больных туберкулезом. Тем не менее имелось опасение, что это связано с выявлением случаев туберкулеза, не выявленных активно в апреле-мае, и при их регистрации в июне уже имело место прогрессирование процесса до стадии выраженных клинических проявлений и массивного бактериовыделения. Мы косвенно проверили данную гипотезу, рассчитав долю новых случаев туберкулеза, которым был назначен III РХТ (назначается преимущественно при ограниченном процессе) среди всех новых случаев туберкулеза: в период январь-май она составила в среднем 34,3%, а в июне – 35,2% ($p = 0,4$). То есть мы имеем дело именно с восстановлением процесса выявления больных туберкулезом, а не с увеличением обращений за медицинской помощью пациентов с симптомами туберкулеза.

Динамика выявления детей в возрасте 0-14 и 15-17 лет относительно их ожидаемого числа показана на рис. 3.

В отличие от ситуации, описываемой D. Buonsenso et al. [2], в Российской Федерации

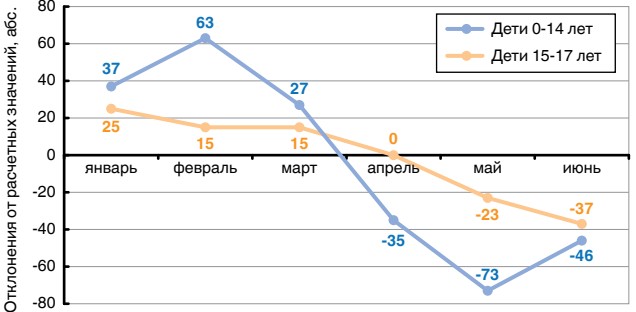


Рис. 3. Нарастание (положительные значения) или снижение (отрицательные значения) числа принятых на лечение впервые выявленных детей 0-14 и 15-17 лет с туберкулезом относительно ожидаемого

Fig. 3. Increase (positive values) or decrease (negative values) in the number of new pediatric tuberculosis cases aged 0-14 and 15-17 years admitted for treatment relative to the expected levels

продолжалось выявление новых случаев туберкулеза у детей, хотя темпы его снижения в апреле-июле были более существенными по сравнению с общими (всевозрастными) показателями: 31,4% для детей 0-14 лет, 28,2% для детей 15-17 лет и 25,7% для всех новых случаев туберкулеза. Это согласуется с данными Т. Togun et al. [9], которые также отмечали существенное снижение числа выявленных случаев туберкулеза у детей. Также это согласуется с прогнозом отечественных авторов [1].

Интересно и то, что процесс спада и восстановления числа зарегистрированных случаев туберкулеза у детей 15-17 лет отстает от такового для детей 0-14 лет и общего числа новых случаев туберкулеза. Это может быть обусловлено как большим временным лагом от момента выявления изменений до установления диагноза туберкулеза у детей 15-17 лет (часть из них уже не учатся в школе, где возможен более строгий контроль, так как посещение возможно при предъявлении документа, удостоверяющего отсутствие туберкулеза), так и стохастическими эффектами, которые в этом исследовании не уточнялись.

Выводы

1. ФРБТ позволяет оперативно отслеживать влияние противоэпидемических мероприятий, связанных с COVID-19, на изменение числа зарегистрированных пациентов в гражданском здравоохранении; полученная информация хорошо согласуется с теоретическими моделями как отечественных (прогнозировавших снижение числа зарегистрированных случаев туберкулеза, более выраженное у детей), так и зарубежных авторов (прогноз Р. Glaziov о снижении числа инцидентных случаев на 25% практически совпал с данными, полученными из ФРБТ, – снижение числа инцидентных случаев на 24,8%).

2. После ввода ограничительных противоэпидемических мероприятий и связанного с ними существенного снижения числа зарегистрированных больных в апреле-мае, в июне по мере снятия

противоэпидемических мероприятий отмечается тенденция к восстановлению числа зарегистрированных пациентов и приближения к ожидаемым значениям.

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. Стерликов С. А., Сон И. М., Саенко С. С., Русакова Л. И., Галкин В. Б. Возможное влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию по туберкулезу // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 2. – С. 191-205. doi: 10.24411/2312-2935-2020-00042.
2. Buonsenso D., Iodicec F., Bialal J. S., Golettie D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone // *Pulmonology*. – 2020. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.013.
3. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. doi: 10.1101/2020.04.28.20079582. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20079582v1>.
4. Gupta A., Singla R., Caminero J. A., Singla N., Mrigpuri P., Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 637-639. doi: 10.5588/ijtld.20.0212.
5. Jamal W.Z., Habib S., Khowaja S., Safdar N., Zaidi S. M. A. COVID-19: ensuring continuity of TB services in the private sector // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 8. – P. 870-872. doi: 10.5588/ijtld.20.0400.
6. Koura K. G., Harries A. D., Fujiwara P. I., Dlodlo R. A., Sansan E. K., Kampoe B., Affolabi D., Combarry A., Mbassa V., Gando H., Bangoura A., Assao M., Gning B., Dogo M. F., Fiogbé A., Bridgen G. COVID-19 in Africa: community and digital technologies for tuberculosis management // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 8. – P. 863-865. doi: 10.5588/ijtld.20.0412.
7. Louie J. K., Reid M., Stella J., Agraz-Lara R., Graves S., Chen L., Hopewell P. A. Decrease in tuberculosis evaluations and diagnoses during the COVID-19 pandemic // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 8. – P. 860-862. doi: 10.5588/ijtld.20.0364.
8. Pang Y., Liu Y., Du J., Gao J., Li L. Impact of COVID-19 on tuberculosis control in China // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 5. – P. 545-547. doi: 10.5588/ijtld.20.0127.
9. Togun T., Kampmann B., Stoker N. G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2020. – № 21. doi: 10.1186/s12941-020-00363-1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Тестов Вадим Витальевич

кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе.
E-mail: testov.vadim@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: +7 (495) 681-11-66.
E-mail: glav_ftiziatr@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

REFERENCES

1. Sterlikov S.A., Son I.M., Saenko S.S., Rusakova L.I., Galkin V.B. Potential impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis situation. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2020, no. 2, pp. 191-205. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2020-00042.
2. Buonsenso D., Iodicec F., Bialal J.S., Golettie D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone. *Pulmonology*, 2020, doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.013.
3. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. doi: 10.1101/2020.04.28.20079582. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20079582v1>.
4. Gupta A., Singla R., Caminero J.A., Singla N., Mrigpuri P., Mohan A. Impact of COVID-19 on tuberculosis services in India. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 6, pp. 637-639. doi: 10.5588/ijtld.20.0212.
5. Jamal W.Z., Habib S., Khowaja S., Safdar N., Zaidi S. M.A. COVID-19: ensuring continuity of TB services in the private sector. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 8, pp. 870-872. doi: 10.5588/ijtld.20.0400.
6. Koura K.G., Harries A.D., Fujiwara P.I., Dlodlo R.A., Sansan E.K., Kampoe B., Affolabi D., Combarry A., Mbassa V., Gando H., Bangoura A., Assao M., Gning B., Dogo M.F., Fiogbé A., Bridgen G. COVID-19 in Africa: community and digital technologies for tuberculosis management. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 8, pp. 863-865. doi: 10.5588/ijtld.20.0412.
7. Louie J.K., Reid M., Stella J., Agraz-Lara R., Graves S., Chen L., Hopewell P.A. Decrease in tuberculosis evaluations and diagnoses during the COVID-19 pandemic. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 8, pp. 860-862. doi: 10.5588/ijtld.20.0364.
8. Pang Y., Liu Y., Du J., Gao J., Li L. Impact of COVID-19 on tuberculosis control in China. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 5, pp. 545-547. doi: 10.5588/ijtld.20.0127.
9. Togun T., Kampmann B., Stoker N.G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2020, no. 21. doi: 10.1186/s12941-020-00363-1.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473.

Vadim V. Testov

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Reporting and Statistics.
Email: testov.vadim@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (495) 681-11-66.
Email: glav_ftiziatr@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Сидорова Ирина Алексеевна

врач-эпидемиолог.

E-mail: irseevna@yandex.ru

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.

E-mail: sterlikov@list.ru

ORCID: 0000-0001-8173-8055

SPIN: 8672-4853

Михайлова Юлия Васильевна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник, руководитель проектов.
Тел.: +7 (495) 618-32-68.

E-mail: mikhaylova@mednet.ru

Irina A. Sidorova

Epidemiologist.

Email: irseevna@yandex.ru

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.

Email: sterlikov@list.ru

ORCID: 0000-0001-8173-8055

SPIN: 8672-4853

Yulia V. Mikhaylova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher, Project Manager.
Phone: +7 (495) 618-32-68.

Email: mikhaylova@mednet.ru

Поступила 29.09.2020

Submitted as of 29.09.2020



Туберкулез у детей России

О. Б. НЕЧАЕВА

Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва, РФ

Цель: анализ эпидемической ситуации по туберкулезу среди детского населения России.

Материалы: изучены данные форм ФГСН № 8, 30, 33, 47, 61. Численность умерших представлена по данным Росстата.

Методы исследования: эпидемиологический, статистический метод, экспертная оценка, контент-анализ источников литературы и нормативных актов.

Результаты. В течение 2005-2019 гг. показатели по туберкулезу среди детей и подростков 0-17 лет уменьшились: заболеваемость – с 21,5 до 9,0 на 100 000 детей (в 2,4 раза), распространенность – с 28,3 до 10,6 на 100 000 детей (в 2,7 раза), смертность – с 0,22 до 0,03 на 100 000 детей (в 7,3 раза). Заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет снизилась с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (в 2,1 раза), детей 15-17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (в 2,3 раза). Мальчики болеют туберкулезом реже, чем девочки. Снижение заболеваемости туберкулезом детей напрямую связано с общим улучшением ситуации по туберкулезу в стране, в том числе сокращением числа туберкулезных очагов в 2,2 раза.

В структуре заболеваемости туберкулезом нарастает доля поражения легких, сокращается доля других локализаций органов дыхания и внелегочных поражений. Среди детей 0-14 лет с 2005 по 2019 г. доля поражения легких выросла с 18,0 до 32,1%, а среди детей 15-17 лет – с 80,8 до 89,1%.

С 2005 по 2019 г. среди состоящих на учете на окончание года детей и подростков в возрасте 0-17 лет с туберкулезом доля инфицированных ВИЧ выросла до 3,4% при одновременном сокращении абсолютного числа детей до 108.

Среди бактериовыделителей нарастает доля детей с МЛУ-ТБ (2005 г. – 10,0%; 2019 г. – 45,8%).

Показатель «смертность от туберкулеза» сократился с 2005 по 2019 г. среди детей 0-14 лет с 0,17 до 0,02 на 100 000 детей (в 8,5 раза), в возрасте 15-17 лет – с 0,22 до 0,07 на 100 000 детей (в 3,1 раза).

Число детей в возрасте 0-14 лет, взятых на учет с поствакцинальными осложнениями, за 2005-2019 гг. сократилось в 6,2 раза (2005 г. – 947 детей, 2019 г. – 153 ребенка).

Ключевые слова: дети, туберкулез, ВИЧ-инфекция, заболеваемость, распространенность, смертность

Для цитирования: Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>

Tuberculosis in children in Russia

O. B. NECHAEVA

Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation, Central Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

Central State Medical Academy by the RF President Administration, Moscow, Russia

The objective: analysis of tuberculosis situation among the pediatric population of Russia.

Subjects: the data from Federal Statistics Forms no. 8, 30, 33, 47, and 61 were studied. The number of those died is presented as per the data of Rosstat.

Research methods: epidemiological and statistical analysis, expert assessment, and content analysis of publications and regulations.

Results. In 2005-2019, tuberculosis rates among children and adolescents of 0-17 years old decreased: incidence – from 21.5 to 9.0 per 100,000 children (2.4 times), prevalence – from 28.3 to 10.6 per 100,000 children (2.7 times), mortality – from 0.22 to 0.03 per 100,000 children (7.3 times). The incidence of tuberculosis in children of 0-14 years old decreased from 16.4 to 7.7 per 100,000 children (2.1 times), children of 15-17 years old – from 37.6 to 16.5 per 100,000 children (2.3 times). Boys suffer from tuberculosis less often than girls. The decrease in tuberculosis incidence in children is directly related to the overall improvement of tuberculosis situation in the country including the reduction of exposure to tuberculosis by 2.2 times.

In the structure of tuberculosis incidence, the proportion of lung damage increases, while the proportion of other localizations in respiratory organs and extrapulmonary lesions decreases. From 2005 to 2019 among children of 0-14 years old, the proportion of lung damage increased from 18.0 to 32.1%, and among children 15-17 years old – from 80.8 to 89.1%.

From 2005 to 2019, among children and adolescents aged 0-17 years notified with tuberculosis at the end of the year, the proportion of those HIV infected increased up to 3.4%, while the absolute number of children decreased down to 108.

The proportion of children with MDR TB among those with a positive result of sputum test increases (2005 – 10.0%; 2019 – 45.8%).

From 2005 to 2019, the rate of those died of tuberculosis decreased among children of 0-14 years old from 0.17 to 0.02 per 100,000 children (8.5 times), at the age of 15-17 years – from 0.22 to 0.07 per 100,000 children (3.1 times).

The number of children aged 0-14 years, registered with post-vaccination complications decreased by 6.2 times (2005 – 947 children, 2019 – 153 children).

Key words: children, tuberculosis, HIV infection, incidence, prevalence, mortality

For citations: Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 12-20. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-___-__

Для корреспонденции:

Нечаева Ольга Брониславовна
E-mail: nechaeva_ob@mail.ru; nechaeva@mednet.ru

Correspondence:

Olga B. Nechaeva
Email: nechaeva_ob@mail.ru; nechaeva@mednet.ru

Среди всех впервые зарегистрированных случаев туберкулеза (ТБ) в России на детский и подростковый возраст 0-17 лет в 2018 г. приходилось 4,5% [3].

Основной формой ТБ у детей 0-14 лет является ТБ внутригрудных лимфатических узлов, у подростков 15-17 лет – инфильтративный ТБ легких. На фоне благоприятных тенденций сохраняется выявление детей с посттуберкулезными изменениями, что обуславливает актуальность раннего выявления ТБ [1]. Имеет значение вакцинация детей БЦЖ/БЦЖ-М [4].

Материальная база и кадровый состав медицинских противотуберкулезных организаций позволяют расширить их функции, что важно при дальнейшем снижении заболеваемости ТБ в России [2].

Цель исследования: провести анализ эпидемической ситуации по ТБ среди детского населения России в динамике.

Материалы и методы

Изучены данные форм федерального государственного статистического наблюдения (ФГСН): № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» (до 2015 г. включительно) / «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (с 2016 г.), № 30 «Сведения о медицинской организации», № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций». Численность умерших представлена по данным Росстата. Методы исследования: эпидемиологический, статистический, экспертная оценка, контент-анализ литературных источников и нормативных актов.

Результаты исследования

До 1991 г. статистические показатели по туберкулезу были только для служебного пользования. Верить им можно условно, так как все территории стремились их ежегодно снижать. Мы не смогли найти полноценных данных по ТБ в послевоенный период и до начала 70-х годов. В те годы показатели рассчитывались отдельно на городское и сельское население. Возможно, что и в целом по субъектам России они не рассчитывались. Заболевшие ТБ в отдельных ведомствах могли войти в среднероссийский показатель, но о больных, заболевших в «закрытых» городах, на уровне субъекта Российской Федерации не знали.

В Советском Союзе в середине 50-х годов XX в. начались плановые периодические флюорографические обследования населения. Мелкокадровая флюорография заменена крупнокадровой к началу

80-х годов. С 1965 г. используется внутрикожное введение туберкулина для проведения массовой туберкулинодиагностики. С начала 60-х годов страна перешла на внутрикожную вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ. Осуществляются синтез и производство противотуберкулезных препаратов. Сформировалась единая система организации противотуберкулезной помощи населению. Все это привело к резкому снижению показателей по ТБ за 60-е годы прошлого века, прежде всего среди детского населения. В результате в 70-е годы показатели начали считать на 100 000 населения (до этого они рассчитывались на 10 000 населения).

В 1970 г. показатель заболеваемости ТБ детей в возрасте 0-14 лет был 27,6 на 100 000 детей, детей в возрасте 15-17 лет – 47,8 на 100 000 детей. Показатель распространенности ТБ детей в возрасте 0-14 лет составил 85 на 100 000 детей, детей в возрасте 15-17 лет – 102 на 100 000 детей.

За 20 благополучных для страны лет показатели существенно уменьшились и к концу советского периода в 1990 г. составили 7,9 и 16,6 на 100 000 детей соответственно. Самый низкий показатель заболеваемости ТБ детей 0-14 лет был отмечен в 1989 г. – 7,5 на 100 000 детей. Показатель распространенности ТБ в 1990 г. детей в возрасте 0-14 лет составил 20 на 100 000 детей, детей в возрасте 15-17 лет – 31 на 100 000 детей.

За бурные 90-е годы эпидемическая ситуация по ТБ поменялась с относительно благополучной на неустойчивую, а затем и на неблагоприятную. За короткое время показатели по ТБ в России достигли максимума: заболеваемость общая – 90,4 на 100 000 населения (2000 г.); заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет – 19,1 на 100 000 детей (2001 г.); заболеваемость детей в возрасте 15-17 лет – 39,0 на 100 000 детей (2006 г.); заболеваемость детей в возрасте 0-17 лет – 23,0 на 100 000 детей (2001 г.); смертность от ТБ – 22,6 на 100 000 населения (2005 г.).

Далее наступил период стабилизации показателей с последующим их существенным улучшением (рис. 1). С 2005 по 2019 г. показатели по ТБ среди детей 0-17 лет уменьшились: заболеваемость – с 21,5 до 9,0 на 100 000 детей (в 2,4 раза), распространенность – с 28,3 до 10,6 на 100 000 детей (в 2,7 раза), смертность – с 0,22 до 0,03 на 100 000 детей (в 7,3 раза).

Снижение заболеваемости ТБ детей напрямую связано с общим улучшением ситуации по ТБ в стране (рис. 2). Показатели заболеваемости ТБ снижаются (с 2005 по 2019 г.): заболеваемость ТБ детей 0-14 лет – с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (в 2,2 раза), детей 15-17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (в 2,3 раза). Это происходит параллельно сокраще-

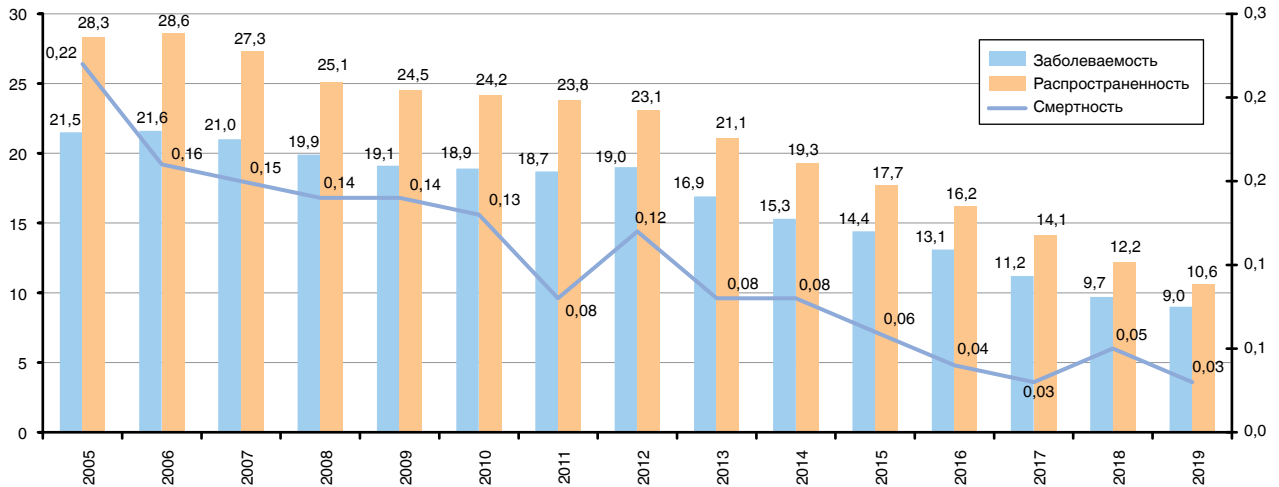


Рис. 1. Основные показатели по туберкулезу среди детей 0-17 лет в России в 2005-2019 гг. (на 100 000 детей)
Fig. 1. The main tuberculosis rates among children of 0-17 years old in Russia in 2005-2019 (per 100,000 children)

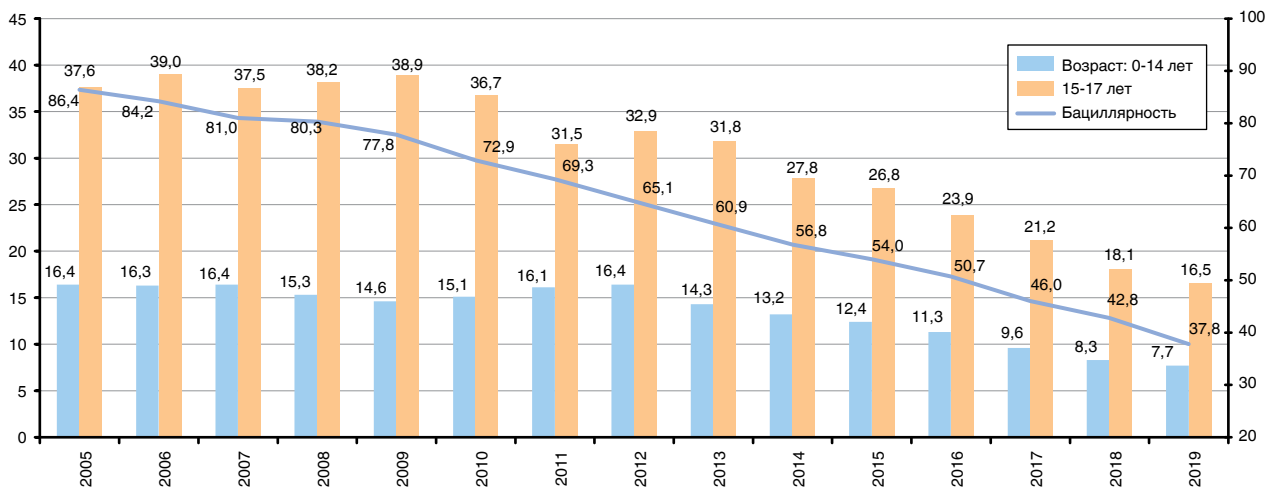


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет и 15-17 лет, наличие очагов туберкулеза с бактериовыделением в России в 2005-2019 гг. (на 100 000 населения)
Fig. 2. Tuberculosis incidence in children of 0-14 years old and 15-17 years old, exposure to nidi of tuberculosis with bacterial excretion in Russia in 2005-2019 (per 100,000 population)

нию в 2,2 раза числа туберкулезных очагов (2005 г. – 123 319, 2019 г. – 55 522).

Сейчас Российская Федерация является одной из немногих стран, где приверженность борьбе с ТБ определяется на государственном уровне. Надзор за ТБ носит многоуровневый характер и, соответственно, строится система статистической отчетности. В 1995 г. впервые в форму ФГСН № 8 включены заключенные и подследственные, а также заболевшие ТБ в других ведомствах. До этого показатель заболеваемости ТБ отражал только ситуацию среди постоянного населения России.

Для решения проблемы «туберкулез» с 2007 г. стали использовать комплекс целевых мероприятий, которые финансировались бюджетами всех уровней. Начинается следующий этап развития эпидемиологического процесса по ТБ, который следует расценивать как улучшение эпидемической ситуации.

Небольшие колебания показателей заболеваемости ТБ среди детей в нулевые годы XXI в. обусловлены сложностями с диагностикой ТБ, так как появившаяся в противотуберкулезных организациях компьютерная томография позволяет увидеть внутригрудные лимфатические узлы малых размеров, не визуализируемые использовавшимися ранее рентгеновскими методами.

При этом следует отметить то, что противотуберкулезная служба еще недостаточно работает с лицами, состоящими на диспансерном учете по контакту с больными, выделяющими возбудитель ТБ во внешнюю среду. И хотя заболеваемость ТБ контактных лиц снижается, это происходит на фоне общего снижения заболеваемости ТБ и практически теми же темпами. В результате доля пациентов, которые состояли на учете как контактные, среди впервые выявленных и взятых на учет пациентов

с ТБ достаточно стабильная (рис. 3): среди детей 0-17 лет – 12,5-15%, среди взрослых – 1,0-2,5%. Не совсем понятно, почему в 2007 г. отмечался всплеск доли контактных лиц до 26,8 и 4,3% соответственно среди впервые выявленных больных.

Уровень заболеваемости ТБ в значительной степени зависит от уровня организации выявления. Охват периодическими осмотрами на ТБ населения России в последние годы растет за счет взрослого населения и преимущественно за счет рентгенологических методов. Среди детей большой разницы нет, они осматриваются ежегодно на 85-92,5%. Данным по осмотрам детей не всегда можно верить из-за трудностей регистрации, связанных с переходом из одной возрастной группы в другую. Из-за этого в ряде субъектов Российской Федерации ежегодно фиксируется осмотр на ТБ более чем у 100% детей, особенно среди подростков. Доля больных туберкулезом (дети и взрослые), выявляемых при периодических осмотрах, представлена на рис. 4.

В последние годы дети 0-14 лет были выявлены в 87-90% случаев, дети 15-17 лет – в 79-83% случаев, взрослые – в 59-62% случаев.

В структуре заболеваемости ТБ детей 0-14 лет преобладает возраст 7-14 лет, но в 2015-2019 гг. доля сократилась до 43-48% (рис. 5). Показатели заболеваемости ТБ детей наибольшие в возрасте 3-4 лет (табл. 1). Мальчики болеют туберкулезом реже, чем девочки, как в возрасте 0-14 лет (2019 г. – 7,4 против 8,1 на 100 000 детей), так и в возрасте 15-17 лет (15,7 против 17,3 на 100 000 детей). Но уже в возрасте 18-24 лет мужчины начинают болеть ТБ чаще женщин (38,2 против 26,8 на 100 000 населения), так как начинает оказывать влияние социальная жизнь.

В структуре заболеваемости ТБ нарастает доля поражения легких (табл. 2), сокращается доля других локализаций по органам дыхания и поражений ТБ прочих органов. Среди детей 0-14 лет с 2005 по 2019 г. доля поражения легких выросла с 18,0 до 32,1%, а среди детей 15-17 лет – с 80,8 до 89,1%.

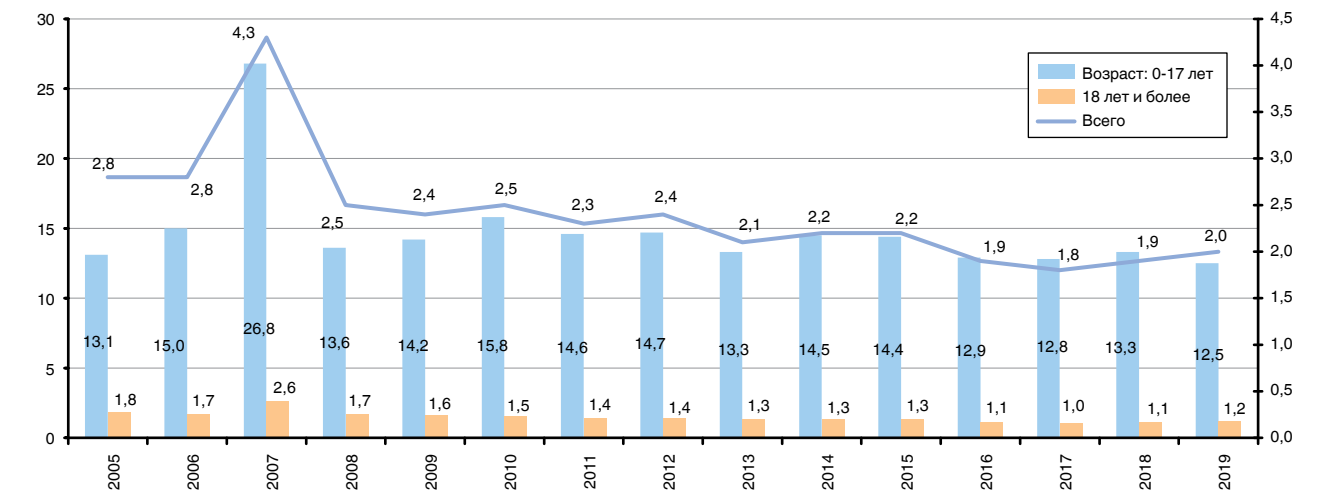


Рис. 3. Доля пациентов, состоявших на учете как контактные, среди впервые выявленных больных туберкулезом в России в 2005-2019 гг. (%)

Fig. 3. The proportion of patients registered as contacts among new tuberculosis cases in Russia in 2005-2019 (%)

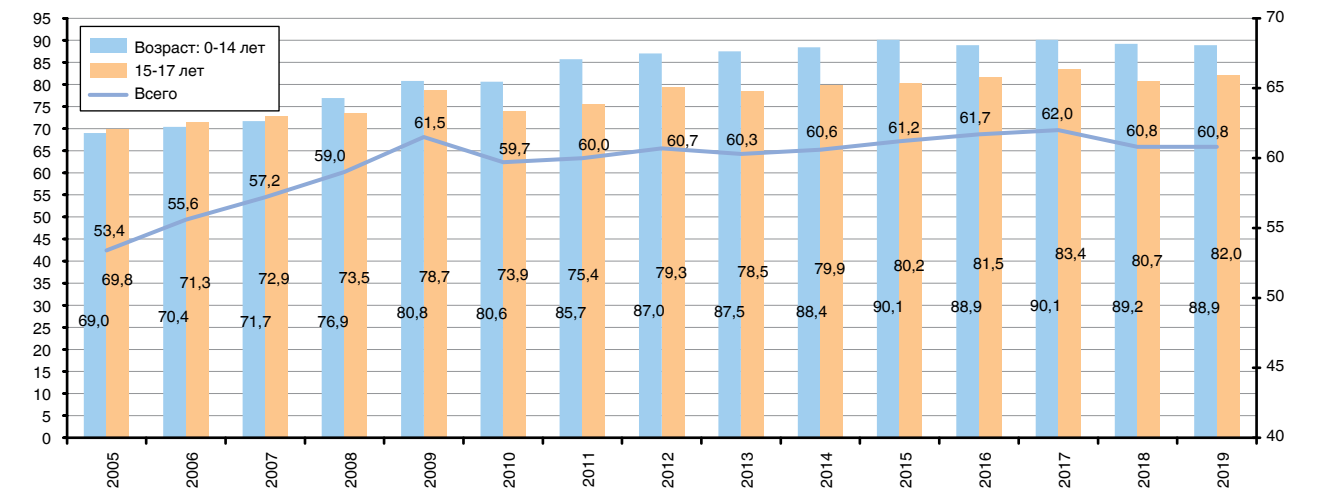


Рис. 4. Доля туберкулеза, выявленного при периодических осмотрах, в России в 2005-2019 гг. (%)

Fig. 4. The proportion of tuberculosis cases detected by routine screening in Russia in 2005-2019 (%)

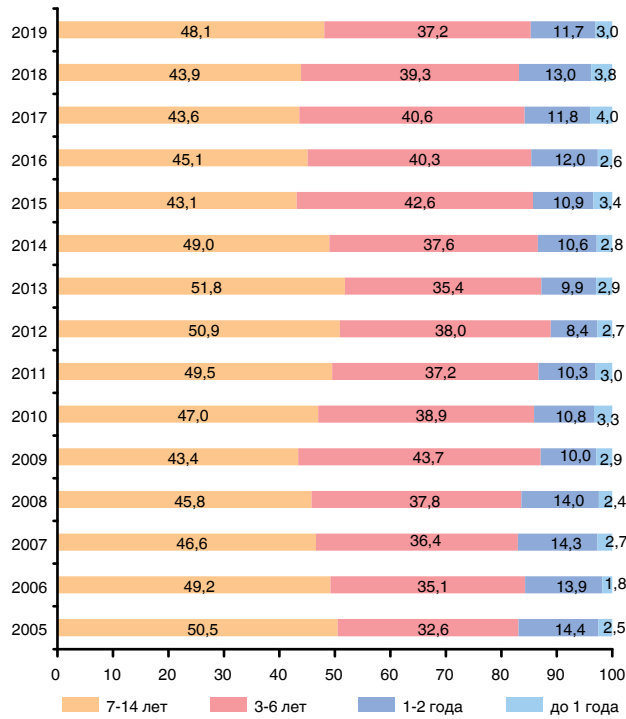


Рис. 5. Структура заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет в России в 2005-2019 гг. (%)
Fig. 5. The structure of tuberculosis incidence in children of 0-14 years old in Russia in 2005-2019 (%)

У детей так же, как и взрослых, нарастает частота сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции, а также ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). С 2005 по 2019 г. среди состоящих на учете на окончание года детей с ТБ в возрасте 0-17 лет

доля ВИЧ-позитивных выросла до 3,4% (рис. 6). При этом в абсолютном выражении число детей сократилось со 143 (2014 г.) до 108 (2019 г.).

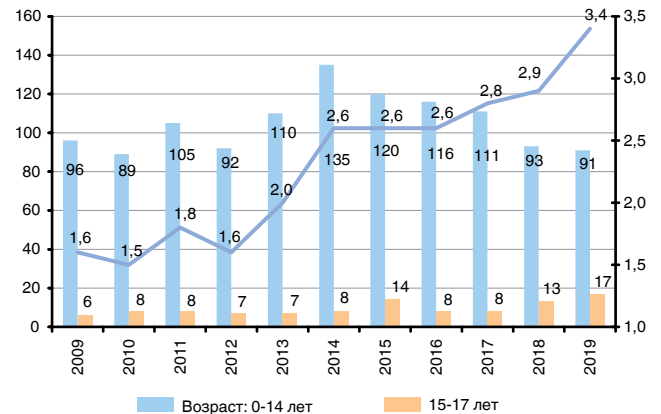


Рис. 6. Дети, инфицированные ВИЧ, состоящие на учете на окончание года с туберкулезом, в России в 2005-2019 гг.

Fig. 6. HIV positive children registered at the end of the year with tuberculosis in Russia in 2005-2019

Среди детей с впервые выявленным ТБ в 2014 г. также отмечался пик числа ВИЧ-позитивных (86 детей; 2,1% от числа вставших на учет впервые выявленных детей с ТБ в возрасте 0-17 лет), в 2019 г. выявлено 66 детей с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции (2,5%).

В детском возрасте редко отмечается регистрация бактериовыделения среди состоящих на учете пациентов, как среди детей 0-14 лет (2005 г. – 4,7%;

Таблица 1. Показатели заболеваемости туберкулезом в зависимости от пола и возраста в России в 2005-2019 гг. (на 100 000 населения соответствующего пола и возраста)

Table 1. Tuberculosis incidence rates by gender and age in Russia in 2005-2019 (per 100,000 population of the corresponding gender and age)

Возраст	Пол	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Всего	всего	83,3	82,6	83,3	85,1	82,6	77,2	73,0	68,1	63,0	59,5	57,7	53,3	48,3	44,4	41,2
	м	128,0	125,4	125,5	128,8	124,1	115,9	108,7	101,1	93,8	87,6	85,0	77,9	70,7	64,9	60,6
	ж	44,7	45,6	46,9	47,5	46,9	43,9	42,3	39,7	36,5	35,3	34,2	32,0	28,9	26,7	24,5
0-14 лет	всего	16,4	16,3	16,4	15,3	14,6	15,1	16,1	16,4	14,3	13,2	12,4	11,3	9,6	8,3	7,7
	м	16,1	16,1	15,7	14,5	14,1	14,8	15,8	15,5	13,7	12,6	11,8	11,0	8,8	7,7	7,4
	ж	16,6	16,4	17,1	16,2	15,2	15,4	16,5	17,3	14,8	13,9	13,0	11,7	10,5	9,0	8,1
До 1 года	всего	6,1	4,1	5,9	4,6	5,3	6,4	6,3	5,3	5,1	4,4	5,4	3,9	5,5	4,9	4,0
1-2 года	всего	17,8	16,2	16,8	15,1	9,8	10,7	10,9	9,1	9,2	9,1	8,7	9,0	7,6	7,6	6,9
3-4 года	всего	20,7	23,3	24,6	22,0	26,3	24,1	23,6	23,2	19,0	19,4	21,2	17,8	16,5	13,5	11,9
5-6 лет	всего	24,0	22,2	20,6	20,6	20,5	18,7	19,7	21,3	16,9	15,9	15,6	14,0	10,2	8,6	7,5
7-14 лет	всего	14,7	14,8	14,6	13,8	12,8	14,4	16,2	17,1	15,3	13,5	11,1	10,5	8,6	7,3	7,3
15-17 лет	всего	37,6	39,0	37,5	38,2	38,9	36,7	31,5	32,9	31,8	27,8	26,8	23,9	21,2	18,1	16,5
	м	39,3	37,4	35,0	36,6	37,5	34,9	28,7	31,5	30,3	26,2	24,8	21,6	19,8	15,9	15,7
	ж	35,8	40,6	40,0	39,8	40,3	38,5	34,4	34,5	33,4	29,4	28,8	26,4	22,7	20,5	17,3
0-17 лет	всего	21,5	21,6	21,0	19,9	19,1	18,9	18,7	19,0	16,9	15,3	14,4	13,1	11,2	9,7	9,0
	м	21,8	21,0	20,0	18,9	18,4	18,3	17,9	18,0	16,2	14,5	13,6	12,5	10,3	8,9	8,5
	ж	21,3	22,1	22,1	20,9	19,8	19,4	19,4	20,0	17,6	16,1	15,2	13,7	12,2	10,6	9,5

Таблица 2. Локализация впервые зарегистрированного туберкулеза у детей в России в 2005-2019 гг. (%)
Table 2. Tuberculosis localization in new cases among children in Russia in 2005-2019 (%)

Возраст	Локализация	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0-14 лет	Органы дыхания: легкие	18,0	19,5	17,5	17,8	16,3	17,2	18,2	21,1	21,6	22,2	22,5	25,2	28,2	30,1	32,1
	Органы дыхания: прочие	70,3	69,4	71,9	70,9	74,7	74,5	75,6	73,6	73,0	73,2	73,4	70,4	68,0	66,1	64,5
	Нервная система и мозговые оболочки	0,8	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4
	Кости и суставы	3,2	3,7	4,1	4,1	4,1	3,3	2,5	2,0	2,3	1,7	1,1	1,5	1,0	1,5	1,1
	Мочевые и половые органы	2,5	2,7	2,5	1,7	1,2	1,6	0,8	0,8	1,0	0,7	0,7	0,5	0,4	0,5	0,4
	Периферические лимфоузлы	3,4	2,9	2,2	3,5	2,2	2,1	1,7	1,5	1,2	1,5	1,3	1,4	1,6	1,0	1,0
	Прочая локализация	1,8	1,2	1,1	1,2	0,8	0,6	0,7	0,5	0,5	0,3	0,4	0,5	0,4	0,3	0,5
15-17 лет	Органы дыхания: легкие	80,8	83,2	84,9	84,6	83,5	83,3	83,1	82,6	85,6	82,6	86,1	84,5	86,9	88,0	89,1
	Органы дыхания: прочие	14,5	12,6	11,9	11,9	12,9	13,1	14,7	15,8	12,8	15,1	11,9	13,1	11,3	9,6	9,2
	Нервная система и мозговые оболочки	0,5	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3
	Кости и суставы	0,5	0,6	0,7	0,4	0,4	0,1	0,4	0,2	0,2	0,4	0,6	0,4	0,3	0,1	0,1
	Мочевые и половые органы	1,5	1,1	0,7	1,2	1,3	1,3	0,7	0,3	0,7	0,7	0,6	0,7	0,6	1,0	0,0
	Периферические лимфоузлы	1,4	1,3	0,9	1,0	0,8	1,3	0,4	0,6	0,6	0,4	0,4	0,5	0,2	0,7	1,1
	Прочая локализация	0,9	1,0	0,8	0,6	1,0	0,6	0,6	0,4	0,0	0,8	0,5	0,6	0,5	0,3	0,2

2019 г. – 3,6%), так и среди детей 15-17 лет (2005 г. – 18,7%; 2019 г. – 18,8%). При этом в абсолютном выражении число детей в возрасте 0-17 лет, являющихся бактериовыделителями, резко сократилось (2005 г. – 817 человек, 2019 г. – 251 человек).
Но среди бактериовыделителей каждый год нарастает доля детей с МЛУ-ТБ (рис. 7). В возрасте 0-17 лет больных с МЛУ-ТБ в 2005 г. было 10,0% от числа бактериовыделителей (82 человека), в 2019 г. – 45,8% (115 человек).
Среди всех впервые выявленных и вставших на противотуберкулезный учет детей 0-14 лет опреде-

лялся распад легочной ткани в 2019 г. в 3,7% случаев (2005 г. – 4,2%), среди детей 15-17 лет – в 26,9% случаев (2005 г. – 34,0%), у взрослых – в 39,2% случаев (2005 г. – 47,5%). Из них среди больных ТБ легких доля деструктивных форм среди детей 0-14 лет в 2019 г. составила 10,7% (2005 г. – 23,4%), детей 15-17 лет – 30,0% (2005 г. – 42,2%), взрослых – 42,2% (2005 г. – 52,0%). То есть в настоящее время выявляются более ранние формы ТБ.
Показатели заболеваемости туберкулезом детей (на 100 тыс.) в 2019 г. в возрасте 0-14 лет колебались: от 4,3 (Центральный ФО) и 5,1 (Приволжский ФО)

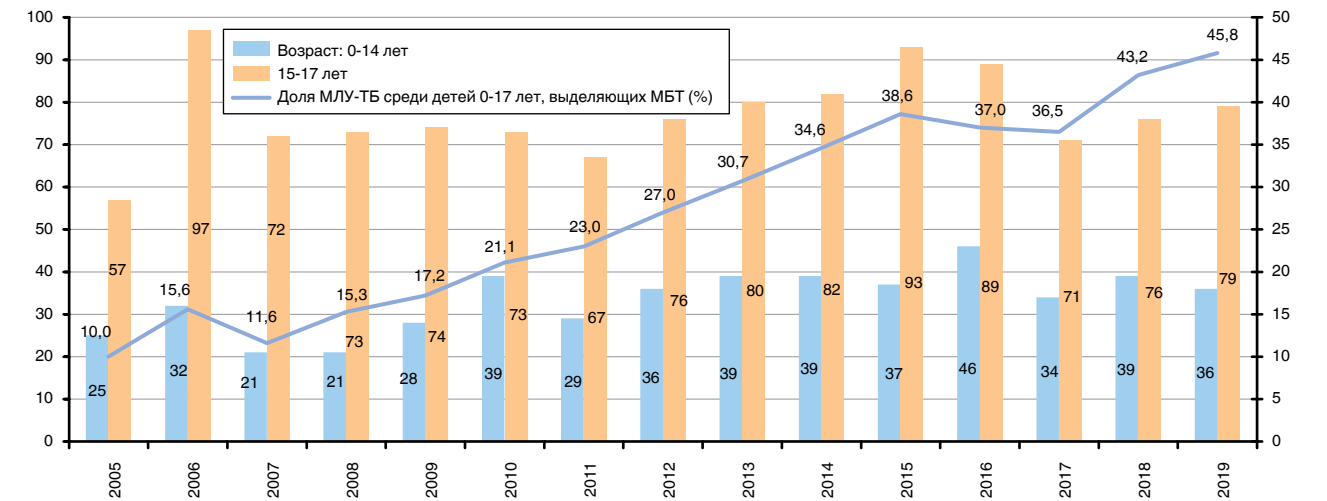


Рис. 7. Дети с МЛУ-ТБ, состоящие на учете на окончание года с туберкулезом, в России в 2005-2019 гг.
Fig. 7. Children with MDR TB registered at the end of the year with tuberculosis in Russia in 2005-2019

до 14,0 (Сибирский ФО) и 18,7 (Дальневосточный ФО); в возрасте 15-17 лет – от 8,8 (Центральный ФО) и 9,7 (Северо-Западный ФО) до 32,2 (Сибирский ФО) и 31,9 (Дальневосточный ФО).

В небольших по численности детского населения субъектах Российской Федерации каждый случай нового заболевания оказывает существенное влияние на цифры показателей заболеваемости туберкулезом детского населения.

С улучшением выявления кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах после внедрения компьютерной томографии связан рост числа детей в возрасте 0-17 лет, взятых на учет с неактивным туберкулезом в IIIA группу диспансерного учета: 2005 г. – 1 065 детей, 2018 г. – 3 944 ребенка, 2019 г. – 3 283 ребенка.

Как и среди взрослых, в детском возрасте значительно реже стали умирать от ТБ: в 2005 г. – 37 детей в возрасте 0-14 лет и 27 детей в возрасте 15-17 лет; в 2019 г. – 6 и 3 ребенка соответственно (рис. 8). Среди детей в возрасте 0-14 лет умерли в возрасте до 5 лет: 2005 г. – 59,5%; 2019 г. – 50,0%, в том числе в возрасте до 1 года умерли: 2005 г. – 32,4%; 2019 г. – 0,0%.

Показатель «смертность от ТБ» с 2005 по 2019 г. уменьшился: среди детей 0-14 лет – с 0,17 до 0,02 на 100 000 детей, в возрасте 15-17 лет – с 0,22 до 0,07 на 100 000 детей (табл. 3). Наибольшая смертность от ТБ была в возрасте детей до 1 года жизни, но произошли значительные положительные изменения: 2005 г. – 0,82 на 100 000 детей; 2019 г. – 0,0 на 100 000 детей.

Говоря о профилактике ТБ, следует отметить низкую долю привитых вакциной БЦЖ в роддомах

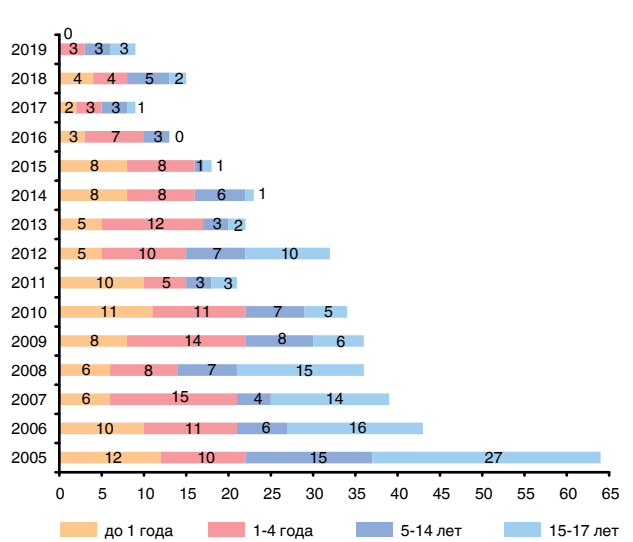


Рис. 8. Число умерших от туберкулеза детей в России в 2005-2019 гг.

Fig. 8. The number of children who died from tuberculosis in Russia in 2005-2019

России: 2005 г. – 89,1%; 2019 г. – 81,7%. Одна из причин сокращения доли привитых вакциной БЦЖ детей – рост доли детей, родившихся от матерей с ВИЧ-инфекцией: 2005 г. – 0,5%; 2013-2015 гг. – 0,8%; 2016-2019 гг. – 0,9% от числа всех родившихся живыми детей.

Трехэтапная химиопрофилактика антиретровирусными препаратами в 2019 г. проведена в 92,4% случаев по отношению к родившимся детям (2018 г. – 90,8%). Тем не менее часть детей, родившихся от матерей с ВИЧ-инфекцией, вакциной

Таблица 3. Показатели смертности от туберкулеза в зависимости от пола и возраста в России в 2005-2019 гг. (на 100 000 населения соответствующего пола и возраста)

Table 3. Tuberculosis mortality by gender and age in Russia in 2005-2019 (per 100,000 population of the corresponding gender and age)

Возраст	Пол	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Всего	всего	22,6	20,0	18,4	17,9	16,8	15,4	14,2	12,5	11,3	10,1	9,2	7,8	6,5	5,9	5,1
	м	40,2	35,7	32,3	31,5	29,3	26,6	24,5	21,7	19,2	16,8	15,7	13,1	11,0	9,9	8,5
	ж	7,3	6,5	6,4	6,2	6,1	5,7	5,2	4,7	4,5	4,4	3,6	3,1	2,7	2,4	2,2
0-14 лет	всего	0,17	0,13	0,12	0,10	0,14	0,13	0,08	0,10	0,09	0,09	0,07	0,05	0,03	0,05	0,02
	м	0,21	0,16	0,15	0,13	0,15	0,15	0,06	0,08	0,09	0,07	0,09	0,02	0,03	0,05	0,04
	ж	0,13	0,10	0,09	0,07	0,14	0,11	0,10	0,12	0,08	0,11	0,05	0,09	0,03	0,06	0,01
До 1 года	всего	0,82	0,69	0,39	0,36	0,46	0,64	0,58	0,27	0,27	0,40	0,41	0,16	0,11	0,24	0,00
1-4 года	всего	0,18	0,19	0,26	0,14	0,23	0,17	0,08	0,15	0,17	0,11	0,11	0,09	0,04	0,05	0,04
5-9 лет	всего	0,05	0,08	0,00	0,05	0,07	0,03	0,03	0,01	0,04	0,06	0,00	0,01	0,03	0,04	0,02
10-14 лет	всего	0,15	0,01	0,06	0,06	0,05	0,08	0,02	0,09	0,00	0,01	0,01	0,03	0,00	0,01	0,01
15-17 лет	всего	0,39	0,25	0,24	0,28	0,13	0,11	0,07	0,24	0,05	0,02	0,03	0,00	0,02	0,05	0,07
	м	0,42	0,31	0,23	0,41	0,08	0,13	0,09	0,14	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,04
	ж	0,35	0,19	0,24	0,16	0,17	0,09	0,05	0,34	0,00	0,05	0,05	0,00	0,05	0,00	0,09
0-17 лет	всего	0,22	0,16	0,15	0,14	0,14	0,13	0,08	0,12	0,08	0,08	0,06	0,04	0,03	0,05	0,03
	м	0,26	0,19	0,17	0,19	0,14	0,15	0,07	0,09	0,09	0,06	0,07	0,01	0,03	0,05	0,04
	ж	0,19	0,12	0,12	0,09	0,14	0,11	0,09	0,15	0,07	0,10	0,05	0,08	0,03	0,05	0,02

БЦЖ до сих пор не прививается, что в перспективе может стать причиной роста заболеваемости туберкулезом детей раннего возраста.

Дети и подростки с поствакцинальными осложнениями на прививку против туберкулеза БЦЖ наблюдаются в пятой группе диспансерного противотуберкулезного учета. Число пациентов с наиболее тяжелыми осложнениями (персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция, включая поражение костно-суставной системы, гнойно-казеозные лимфадениты с поражением двух групп и более) сокращается: в 2005 г. с данными тяжелыми осложнениями взяты на учет 116 детей в возрасте 0-14 лет, в 2010 г. – 154 ребенка, в 2018 г. – 48 детей, в 2019 г. – 35 детей. Аналогично сокращается число пациентов в возрасте 0-14 лет с ограниченными и локальными поражениями (гнойно-казеозный лимфаденит одной группы, лимфадениты без свища, холодный абсцесс, язва, инфильтрат размером более 1 см, растущий келоидный рубец): 2005 г. – 457 детей, в 2010 г. – 353 ребенка, 2018 г. – 87 детей, 2019 г. – 91 ребенок. Всего число детей в возрасте 0-14 лет, взятых на учет с поствакцинальными осложнениями по всем группам диспансерного учета, существенно сократилось: 2005 г. – 947 детей, 2010 г. – 589 детей, 2018 г. – 149 детей, 2019 г. – 153 ребенка. За 2005-2019 гг. число поствакцинальных осложнений сократилось в 6,2 раза.

Число туберкулезных стационарных коек для детей меняется незначительно (2005 г. – 6 424 койки; 2019 г. – 5 664 койки). При этом резко уменьшилось число больных ТБ детей 0-17 лет в расчете на одну туберкулезную детскую койку: 2005 г. – 1,2; 2019 г. – 0,6. То есть в настоящее время больных ТБ детей меньше, чем число туберкулезных коек для детей. Койка работает в среднем 306,3 дня в году (2019 г.). Длительность госпитализации пациента на койке сократилась – с 97,8 до 83,5 дня.

В большинстве субъектов России детская туберкулезная стационарная койка используется как санаторно-реабилитационная, для изоляции детей из туберкулезного контакта, для проведения курса лечения в случае регистрации «виража» туберкулиновых проб.

Ежегодно сокращается число детских туберкулезных санаториев (на окончание 2019 г. – 51 санаторий, в том числе 3 – федерального подчинения). Число санаторных коек для детей с 2005 по 2019 г. сократилось с 16 306 до 6 992. При этом детская санаторная койка в 2019 г. работала всего 277,5 дня, средняя длительность пребывания на детской санаторной койке – 52,6 дня.

Из-за избытка коек не развиваются замещающие стационар технологии.

В ближайшем будущем необходимо решать вопрос о работе туберкулезных детских коек (по их заполняемости). Нет необходимости иметь койки, если выявляется всего 1-20 детей в течение года, а это большинство субъектов Российской Федерации. Необходимо создавать туберкулезные детские отделения в крупных субъектах для нескольких территорий. Небольшим субъектам России выгоднее платить за лечение детей, чем содержать свое детское туберкулезное отделение.

При создании в субъектах Российской Федерации медицинских организаций «Центр социально значимых инфекционных заболеваний» появится возможность использовать туберкулезные детские койки, как и туберкулезные койки для взрослых, для другой значимой инфекционной патологии.

Заключение

В течение 2005-2019 гг. показатели по туберкулезу среди детей 0-17 лет уменьшились: заболеваемость – с 21,5 до 9,0 на 100 000 детей (в 2,4 раза), распространенность – с 28,3 до 10,6 на 100 000 детей (в 2,7 раза), смертность – с 0,22 до 0,03 на 100 000 детей (в 7,3 раза). Заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет снизилась с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (в 2,1 раза); детей 15-17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (в 2,3 раза). Мальчики болеют туберкулезом реже, чем девочки. Снижение заболеваемости туберкулезом детей напрямую связано с общим улучшением ситуации по туберкулезу в стране, в том числе сокращением числа туберкулезных очагов в 2,2 раза.

В структуре заболеваемости туберкулезом нарастает доля поражения легких, сокращается доля других локализаций органов дыхания и внелегочных поражений. Среди детей 0-14 лет с 2005 по 2019 г. доля поражения легких выросла с 18,0 до 32,1%, а среди детей 15-17 лет – с 80,8 до 89,1%.

С 2005 по 2019 г. среди состоящих на учете на окончание года детей в возрасте 0-17 лет с туберкулезом доля ВИЧ-позитивных выросла до 3,4% при одновременном сокращении абсолютного числа детей до 108.

Среди бактериовыделителей нарастает доля детей с МЛУ-ТБ (2005 г. – 10,0%; 2019 г. – 45,8%).

Показатель «смертность от туберкулеза» сократился с 2005 по 2019 г. среди детей 0-14 лет – с 0,17 до 0,02 на 100 000 детей (в 8,5 раза), в возрасте 15-17 лет – с 0,22 до 0,07 на 100 000 детей (в 3,1 раза).

Число детей в возрасте 0-14 лет, взятых на учет с поствакцинальными осложнениями, за 2005-2019 гг. сократилось в 6,2 раза (2005 г. – 947 детей, 2019 г. – 153 ребенка).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышникова Л. А., Аксенова В. А., Клевно Н. И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 9. - С. 34-39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39>.
2. Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Шикина И. Б., Михайлов А. Ю. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 6. - С. 8-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>.
3. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 11. - С. 7-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>.
4. Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Белиловский Е. М. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 6. - С. 20-24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24>.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Klevno N.I. Detection and differential diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 34-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39>.
2. Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhaylov A.Yu. Resources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>.
3. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>.
4. Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovskiy E.M. Complications after BCG/BCG-M vaccination in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 6, pp. 20-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Нечаева Ольга Брониславовна

Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель.
127254, Россия, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел.: +7 (495) 618-29-13, доб. 330.
E-mail: nechaeva_ob@mail.ru; nechaeva@mednet.ru
ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-9651-2662>

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Olga B. Nechaeva

Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation,
Central Research Institute
for Health Organization and Informatics,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.
Phone: +7 (495) 618-29-13, ext. 330.
Email: nechaeva_ob@mail.ru; nechaeva@mednet.ru
ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-9651-2662>

Поступила 2.08.2020

Submitted as of 2.08.2020



Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

А. С. АЛЛИЛУЕВ^{1,2}, О. В. ФИЛИНЮК¹, Е. Е. ШНАЙДЕР², П. Н. ГОЛУБЧИКОВ², Д. Э. АМИЧБА¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить факторы риска рецидива у больных после эффективно завершённого курса химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация 346 взрослых больных МЛУ-ТБ, эффективно пролеченных по IV режиму химиотерапии в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» в 2009-2011 гг. Из них сформированы две группы: 1-я группа – из 35 пациентов, у которых в течение последующих 5 лет развился рецидив туберкулеза; 2-я группа – из 311 пациентов, у которых рецидива заболевания в течение последующих 5 лет не было.

Результаты. Частота рецидива у успешно пролеченных больных МЛУ-ТБ составила 10,1% (35/346 пациентов). К способствующим рецидиву социальным факторам отнесены пенсионный возраст ($p = 0,045$; ОШ = 2,86 [1,14-7,20]) и инвалидность по соматическому заболеванию ($p < 0,001$; ОШ = 4,82 [2,13-10,90]), к медико-биологическим – наличие ВИЧ-инфекции (ОШ = 19,19 [5,29-69,56]), психических заболеваний (ОШ = 5,85 [2,27-15,03]), табакокурения (ОШ = 3,16 [1,08-9,20]). Рецидив более вероятен у лиц, уже имевших рецидивы туберкулеза в анамнезе (ОШ = 12,17 [4,19-35,34]), а также при следующих характеристиках туберкулезного процесса на момент проведения успешного курса химиотерапии: наличие деструкции легочной ткани (ОШ = 7,48 [1,76-31,80]), бактериовыделение по микроскопии (ОШ = 2,91 [1,28-6,61]), сохранение бактериовыделения (посев) после 2 мес. химиотерапии (ОШ = 4,98 [2,41-10,29]).

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, рецидив, факторы риска

Для цитирования: Аллилуев А. С., Филинчук О. В., Шнайдер Е. Е., Голубчиков П. Н., Амичба Д. Э. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 21-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>

Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses

A. S. ALLILUEV^{1,2}, O. V. FILINYUK¹, E. E. SHNAYDER², P. N. GOLUBCHIKOV², D. E. AMICHBA¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to identify risk factors for relapses in patients after the effective course of chemotherapy for multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB).

Subjects and methods. Medical files of 346 adult MDR TB patients were analyzed, they all had the effective treatment as per regimen IV in Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center in 2009-2011. They were divided into 2 groups: Group 1 included 35 patients who developed a relapse of tuberculosis over the next 5 years; Group 2 consisted of 311 patients who had no relapse of the disease over the next 5 years.

Results. The relapse rate in effectively treated MDR TB patients made 10.1% (35/346 patients). The following social factors contributed to higher chances of the relapse: retirement age ($p = 0.045$; OR = 2.86 [1.14-7.20]) and disability due to somatic diseases ($p < 0.001$; OR = 4.82 [2.13-10.90]); while biomedical factors were the following: HIV infection (OR = 19.19 [5.29-69.56]), mental illness (OR = 5.85 [2.27-15.03]), tobacco smoking (OR = 3.16 [1.08-9.20]). People with history of tuberculosis relapses (OR = 12.17 [4.19-35.34]) have higher chances of relapse, as well as those having the following characteristics of the tuberculosis disease during the effective chemotherapy course: destruction of lung tissue (OR = 7.48 [1.76-31.80]), positive results of sputum smear microscopy (OR = 2.91 [1.28-6.61]), persisting bacterial excretion (by culture) after 2 months of chemotherapy (OR = 4.98 [2.41-10.29]).

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, relapse, risk factors

For citations: Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnayder E.E., Golubchikov P.N., Amichba D.E. Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 21-26. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>

Для корреспонденции:

Аллилуев Александр Сергеевич
E-mail: alliluev233@gmail.com

Correspondence:

Aleksandr S. Alliluev
Email: alliluev233@gmail.com

В настоящее время во всем мире, в том числе и в РФ, наблюдается тенденция увеличения частоты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В РФ доля впервые выявленных больных с МЛУ-ТБ увеличилась более чем в 2 раза с 2009 г. (13,6%) к 2018 г. (32,0%), а частота МЛУ-ТБ среди случаев повторного лечения в 2018 г. составила 67% [8, 10]. В Томской области

доля МЛУ-ТБ среди впервые выявленных бактериовыделителей составляет 34,0%, что сопоставимо с аналогичным показателем в регионах Сибирского федерального округа (СФО) (31,3%) [3].

Вместе с тем регистрируются и высокие показатели рецидива туберкулеза, которые достигают в регионах СФО уровня 10-15% [3]. Частота рецидивов является одним из важных индикаторов

оценки эффективности специализированной противотуберкулезной помощи населению. Рецидивы туберкулеза органов дыхания протекают тяжелее, дают больший процент перехода в хроническое течение и приводят к более высокой смертности по сравнению с впервые выявленным процессом [1, 2, 5, 7]. Исследования по факторам риска развития рецидива туберкулеза [4, 6, 9] проведены на разных контингентах пациентов и нуждаются в уточнении у лиц, перенесших МЛУ-ТБ.

Цель исследования: выявить факторы риска рецидива у больных после эффективно завершённого курса химиотерапии (ЭЗК ХТ) МЛУ-ТБ.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. Проанализирована медицинская документация 346 взрослых больных МЛУ-ТБ с ЭЗК ХТ по IV режиму в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» в 2009-2011 гг.

Из этих пациентов сформировано две группы в зависимости от наличия рецидива туберкулеза в пятилетнем сроке наблюдения после ЭЗК ХТ: 1-я группа – из 35 пациентов с наличием рецидива туберкулеза; 2-я группа – 311 пациентов без рецидива. Рецидивы, возникшие до 3 лет после ЭЗК ХТ, зафиксированы у 27/35 (77,1%) пациентов 1-й группы, в период от 3 до 5 лет – у 6/35 (17,1%). Средний срок наступления рецидива после ЭЗК ХТ составил 1,9 года.

Для сбора данных о пациентах использовалась медицинская документация: амбулаторная карта, история болезни, контрольные карты лечения туберкулеза, регистрационная карта больного туберкулезом, журналы микроскопии и бактериологических посевов, бактериограммы посевов с определением лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП), а также сведения форм статистической отчетности №№ 33, 8, 2-ТБ, 7-ТБ, 8-ТБ, 10-ТБ, ВР-5 МЛУ. На основе полученных данных составлена обезличенная база информации о пациентах.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 23. Количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me (Q1; Q2). Сравнение двух независимых групп по количественным и качественным признакам проводили с помощью критерия Манна – Уитни (U). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных показателей (абс., %). Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона, при необходимости (число наблюдений 10 и ниже в сравниваемых группах) с поправкой Йетса (χ^2*), в случае многопольных таблиц применяли критерий Фишера по Монте-Карло (F). Различия считали статистически

значимыми при $p < 0,05$. При обнаружении значимых различий определяли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ) по методу Уилсона. Для исследования динамики лекарственной устойчивости возбудителя внутри группы использовали критерий χ^2 Мак-Немара.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены основные характеристики больных МЛУ-ТБ 1-й и 2-й групп во время проведения ЭЗК ХТ.

В обеих группах преобладали мужчины (74,3 и 72,0%). Как следует из данных табл. 1, факторами риска развития рецидива, которые можно определить уже при начале очередного курса химиотерапии, являются: инвалидность по соматическим заболеваниям (ОШ = 4,82 [2,13-10,90]); пенсионный возраст (ОШ = 2,86 [1,14-7,20]); наличие рецидива туберкулеза (ОШ = 5,60 [2,59-12,11]); наличие ВИЧ-инфекции (ОШ = 19,19 [5,29-69,56]); наличие психических заболеваний (ОШ = 5,85 [2,27-15,03]); табакокурение (ОШ = 3,16 [1,08-9,20]); положительная бактериоскопия (ОШ = 2,91 [1,28-6,61]); наличие деструкции легочной ткани (ОШ = 7,48 [1,76-31,80]).

Далее установлено, что спектр лекарственной устойчивости МБТ на начало ЭЗК ХТ у больных 1-й и 2-й групп различий не имел по каждому ПТП в отдельности (табл. 2).

Сравнительный анализ между этими группами данных «в последнем + посеве» мокроты установил (табл. 2), что частота лекарственной устойчивости стала значимо чаще встречаться ($p < 0,01$) в 1-й группе, чем во 2-й группе, и появление такой устойчивости в процессе ЭЗК ХТ может быть предиктором развития в будущем рецидива, это следующие препараты: канамицин/амикацин (ОШ = 5,91 [2,85-12,26]), капреомицин (ОШ = 5,27 [2,55-10,91]), левофлоксацин (ОШ = 7,02 [3,36-14,66]), этионамид/протионамид (ОШ = 4,30 [1,95-9,48]), ПАСК (ОШ = 8,97 [4,08-19,73]).

Интересными оказались данные по изменению лекарственной устойчивости в каждой группе во время лечения (табл. 2). Сравнивались только данные 301 пациента, имевшие результаты анализов как «до начала ЭЗК» так и «в последнем + посеве». Самые высокие темпы увеличения частоты лекарственной устойчивости МБТ во время лечения получены в 1-й группе по этамбутолу (с 25,7 до 68,6%, $\chi^2_{MH} = 13,07$, $p = 0,000$), ПАСК (с 5,7 до 42,9%, $\chi^2_{MH} = 11,08$, $p = 0,000$), левофлоксацину (с 17,1 до 54,3%, $\chi^2_{MH} = 11,08$, $p = 0,000$). Во 2-й группе происходили аналогичные изменения, но они не достигали такой интенсивности. Эти данные опосредованно показывают, что значительное расширение спектра лекарственной устойчивости у пациента с МЛУ МБТ во время лечения является фактором риска возникновения рецидива даже в

Таблица 1. Характеристики больных 1-й и 2-й групп на момент начала эффективно завершённого курса химиотерапии
Table 1. Characteristics of patients in Groups 1 and 2 at the start of the effectively completed course of chemotherapy

Параметры	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 311)	Сравнение
Возраст, лет, Ме (Q ₁ ; Q ₂)	42 (32; 50)	38 (30; 50)	U = 1,14, p = 0,255
Индекс массы тела, кг/м ² Ме (Q ₁ ; Q ₂)	20,9 (19,8; 22,1)	20,9 (19,2; 22,8)	U = -0,24, p = 0,813
16 и менее, абс. (%)	0	9 (2,9)	U = 0,68, p = 0,479
16,1-18,5, абс. (%)	3 (8,6)	40 (12,9)	
18,60-24,99, абс. (%)	29 (82,8)	236 (75,9)	
25,0 и более, абс. (%)	3 (8,6)	26 (8,3)	
Пол, абс. (%)			
Мужчины	26 (74,3)	224 (72,0)	$\chi^2 = 0,01; p^* = 0,933$
Женщины	9 (25,7)	87 (28,0)	
Место жительства, абс. (%)			
Город	17 (48,6)	163 (52,4)	$p_{\chi^2} = 0,666$
Область	18 (51,4)	148 (47,6)	
Социальный статус, абс. (%)			
Безработный	27 (77,1)	235 (75,6)	$\chi^2 = 0,00; p^* = 0,999$
Работает	8 (22,9)	76 (24,4)	
Инвалидность по соматическому заболеванию	11 (31,4)	27 (8,7)	$\chi^2 = 16,65, p < 0,001; ОШ = 4,82 (2,13-10,90)$
Пенсионер	7 (20,0)	25 (8,0)	$\chi^2 = 4,03, p^* = 0,045; ОШ = 2,86 (1,14-7,20)$
БОМЖ	6 (17,1)	26 (8,4)	$\chi^2 = 1,94, p^* = 0,164$
Анамнез, абс. (%)			
Контакт с больным ТБ	9 (25,7)	52 (16,7)	$p_{\chi^2}^* = 0,276$
Пребывание ранее в местах заключения	14 (40,0)	80 (25,7)	$p_{\chi^2} = 0,072$
Категория случая, абс. (%)			
Рецидив	25 (71,4)	96 (30,9)	$p_{\chi^2} < 0,01; ОШ = 5,60 (2,59-12,11)$
Хроническое течение	6 (17,1)	25 (8,0)	$\chi^2 = 2,18, p^* = 0,140$
Сопутствующая патология, абс. (%)			
ВИЧ-инфекция	7 (20,0)	4 (1,3)	$p_{\chi^2}^* < 0,01; ОШ = 19,19 (5,29-69,56)$
ХНЗЛ	7 (20,0)	42 (13,5)	$p_{\chi^2} = 0,430$
Сахарный диабет	3 (8,6)	12 (3,9)	$p_{\chi^2}^* = 0,185$
Гепатит (В, С, В + С)	12 (34,3)	76 (24,4)	$p_{\chi^2} = 0,205$
Гастрит, ЯБЖ и ДПК, колит	2 (5,7)	24 (7,7)	$p_{\chi^2}^* = 1,000$
Психические заболевания	8 (22,9)	15 (4,8)	$\chi^{2*} = 13,71; p < 0,01; ОШ = 5,85 (2,27-15,03)$
Алкоголизм	24 (68,6)	172 (55,3)	$p_{\chi^2} = 0,133$
Опиоидная зависимость	7 (20,0)	35 (11,3)	$p_{\chi^2}^* = 0,219$
Табакокурение	31 (88,6)	221 (71,1)	$p = 0,027; ОШ = 3,16 (1,08-9,20)$
Клинические формы туберкулеза, абс. (%)			
Инфильтративная	15 (42,9)	173 (55,6)	F = 5,74, p = 0,526
Диссеминированная	11 (31,4)	70 (22,5)	
Очаговая	3 (8,6)	25 (8,0)	
Туберкулема	3 (8,6)	19 (6,1)	
Фиброзно-кавернозная и кавернозная	2 (5,7)	13 (4,2)	
Назеозная пневмония	1 (2,9)	3 (1,0)	
Туберкулез верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов, плеврит, ВГЛУ	0 (0)	7 (2,3)	
КУМ+	27 (77,1)	167 (53,7)	$p_{\chi^2} = 0,014; ОШ = 2,91 (1,28-6,61)$
Наличие деструкции легочной ткани	33 (94,3)	214 (68,8)	$p_{\chi^2} < 0,001; ОШ = 7,48 (1,76-31,80)$
Число ПТП, к которым имела ЛУ (включая НР)			
К 4 ПТП	4 (11,4)	85 (27,3)	ОШ = 0,34 (0,12-1,00) ОШ = 12,71 (4,00-40,42) ОШ = 22,74 (6,43-80,42)
К 8	7 (20,0)	6 (1,9)	
К 9 ПТП	8 (22,9)	4 (1,3)	
Отрывы от лечения в анамнезе, абс. (%)	7 (20,0)	27 (8,7)	$\chi^2 = 3,36; p^* = 0,067$

Примечание: * уровень значимости рассчитан по критерию χ^2 Пирсона с учетом поправки Йетса.
ЯБЖ и ДПК – язвенная болезнь желудка или двенадцати перстной кишки

Таблица 2. Наличие устойчивости МБТ к ПТП у больных 1-й и 2-й групп до начала эффективно завершённого курса химиотерапии и на момент последнего положительного посева мокротыTable 2. Resistance of *M. tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs in patients of Groups 1 and 2 before the start of the effectively completed course of chemotherapy and at the time of the last positive sputum culture

Лекарственная устойчивость к ПТП		1-я группа, n_1 , абс. (%)	2-я группа, n_2 , абс. (%)	Сравнение между группами
Е	До начала ЭЗК ($n_1 = 35, n_2 = 308$)	9 (25,7)	51 (16,6)	$\chi^2 = 1,24; p_{\chi^2} = 0,264$
	В последнем + посеве ($n_1 = 35, n_2 = 311$)	24 (68,6)	64 (20,6)	$\chi^2 = 38,21; p = 0,000; \text{ОШ} = 0,12 [0,06-0,26]$
	$n_1 = 35, n_2 = 308, p^{**}$	$\chi^2_{\text{МН}} = 13,07, p = 0,000$	$\chi^2_{\text{МН}} = 8,47, p = 0,002$	
Km + Am	До начала ЭЗК ($n_1 = 35, n_2 = 308$)	9 (25,7)	42 (13,6)	$\chi^2 = 2,73; p = 0,076$
	В последнем + посеве ($n_1 = 35, n_2 = 311$)	19 (54,3)	52 (17,0)	$\chi^2 = 26,48; p = 0,000$ $\text{ОШ} = 5,91 [2,85-12,26]$
	$n_1 = 35, n_2 = 308, p^{**}$	$\chi^2_{\text{МН}} = 8,10, p = 0,002$	$\chi^2_{\text{МН}} = 4,92, p = 0,022$	
Cm	До начала ЭЗК ($n_1 = 35, n_2 = 301$)	9 (25,7)	42 (14,0)	$\chi^2 = 2,52; p_{\chi^2} = 0,113$
	В последнем + посеве ($n_1 = 35, n_2 = 306$)	18 (51,4)	52 (17,0)	$\chi^2 = 22,16; p = 0,00$ $\text{ОШ} = 5,27 [2,55-10,91]$
	$n_1 = 35, n_2 = 301, p^{**}$	$\chi^2_{\text{МН}} = 7,11, p = 0,004$	$\chi^2_{\text{МН}} = 6,13, p = 0,008$	
Lfx	До начала ЭЗК ($n_1 = 35, n_2 = 301$)	6 (17,1)	35 (11,6)	$\chi^2 = 0,45; p_{\chi^2} = 0,502$
	В последнем + посеве ($n_1 = 35, n_2 = 306$)	19 (54,3)	45 (14,7)	$\chi^2 = 32,27, p = 0,00$ $\text{ОШ} = 7,02 [3,36-14,66]$
	$n_1 = 35, n_2 = 301, p^{**}$	$\chi^2_{\text{МН}} = 11,08, p = 0,000$	$\chi^2_{\text{МН}} = 6,13, p = 0,008$	
Eto+Pto	До начала ЭЗК ($n_1 = 35, n_2 = 299$)	14 (40,0)	113 (37,8)	$\chi^2 = 0,06; p = 0,800$
	В последнем + посеве ($n_1 = 35, n_2 = 304$)	26 (74,3)	125 (41,1)	$\chi^2 = 12,67; p = 0,000$ $\text{ОШ} = 4,30 [1,95-9,48]$
	$n_1 = 35, n_2 = 299, p^{**}$	$\chi^2_{\text{МН}} = 10,08, p = 0,000$	$\chi^2_{\text{МН}} = 4,27, p = 0,035$	
PAS	До начала ЭЗК ($n_1 = 35, n_2 = 300$)	2 (5,7)	15 (5,0)	$p_{\chi^2} = 0,694$
	В последнем + посеве ($n_1 = 35, n_2 = 305$)	15 (42,9)	24 (7,9)	$\chi^2 = 36,34; p = 0,00$ $\text{ОШ} = 8,97 [4,08-19,73]$
	$n_1 = 35, n_2 = 300, p^{**}$	$\chi^2_{\text{МН}} = 11,08, p = 0,000$	$\chi^2_{\text{МН}} = 6,13, p = 0,008$	
Cs	До начала ЭЗК ($n_1 = 35, n_2 = 301$)	0 (0,0)	2 (0,7)	$p_{\chi^2} = 1,000$
	В последнем + посеве ($n_1 = 35, n_2 = 306$)	2 (5,7)	5 (1,6)	$p_{\chi^2} = 0,154$
	$n_1 = 35, n_2 = 301, p^{**}$	$\chi^2_{\text{МН}} = 0,5, p = 0,500$	$\chi^2_{\text{МН}} = 0,25, p = 0,625$	

Примечание: здесь и в табл. 3 Km – канамицин, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Е – этамбутол, Eto – этионамид, Pto – протионамид, Cs – циклосерин, PAS – ПАСК, Fq – фторхинолоны; * – уровень значимости различия рассчитан по критерию χ^2 Пирсона с учетом поправки Йетса, p^{**} – уровень значимости различий внутри группы по критерию χ^2 Мак-Немара;

n_1 и n_2 – число пациентов в группах, обследованных на лекарственную устойчивость к ПТП

случае эффективного завершения курса химиотерапии.

Схемы ЭЗК ХТ у больных 1-й и 2-й групп соответствовали спектру лекарственной устойчивости МБТ, препараты заменялись по мере получения сведений о наличии к ним устойчивости МБТ (начиная с 3-го мес. от начала лечения). Схема в основном включала шесть ПТП, в большинстве присутствовали и левофлоксацин и инъекционные ПТП (табл. 3).

При этом регистрировались разные сроки прекращения бактериовыделения, определяемые как по микроскопии мокроты, так и по посеву. Так, через 2 мес. лечения во 2-й группе прекратилось бактериовыделение (посев) у 239 (76,8%) больных, а в 1-й группе – только у 14 (40,0%) ($\chi^2 = 21,73, p < 0,001$), таким образом, быстрое (до 2 мес. включительно) прекращение бактериовыделения (посев) может быть предиктором неразвития рецидива после ЭЗК (ОШ = 4,98 [2,41-10,29]).

Выводы

1. Частота возникновения рецидива после успешного лечения больных МЛУ-ТБ за 5 последующих лет достигает 10,1%; рецидивы в большинстве случаев (77,1%) возникали в течение первых 3 лет наблюдения; средний срок наступления рецидива после ЭЗК ХТ составил 1,9 года.

2. Значимые факторы риска развития рецидива, которые можно определить уже при начале курса химиотерапии: инвалидность по соматическим заболеваниям (ОШ = 4,82 [2,13-10,90]); пенсионный возраст (ОШ = 2,86 [1,14-7,20]); наличие рецидива туберкулеза (ОШ = 5,60 [2,59-12,11]); наличие ВИЧ-инфекции (ОШ = 19,19 [5,29-69,56]); наличие психических заболеваний (ОШ = 5,85 [2,27-15,03]); табакокурение (ОШ = 3,16 [1,08-9,20]); положительная бактериоскопия (ОШ = 2,91 [1,28-6,61]); наличие деструкции легочной ткани (ОШ = 7,48 [1,76-31,80]).

Таблица 3. Схемы химиотерапии в группах пациентов на момент начала ЭЗК

Table 3. Chemotherapy regimens in the groups of patients by the start of the effectively completed course

№	Схема ПТП	1-я группа, n = 35, абс. (%)	2-я группа, n = 311, абс. (%)	Сравнение
1	Cm/Km Cs E Fq Eto/Pto Z	11 (31,4)	118 (37,9)	F = 7,245, p = 0,60
2	Cm/Km Cs Fq Pas Eto/Pto Z	7 (20,0)	71 (22,8)	
3	Cm/Km Cs E Fq Pas Z	2 (5,7)	26 (8,4)	
4	Cm/Km E Fq Eto/Pto Z	1 (2,9)	18 (5,8)	
5	Cm/Km E Fq Pas Eto/Pto Z	2 (5,7)	10 (3,2)	
6	Cm/Km Cs E Fq Pas Eto/Pto	2 (5,7)	6 (1,9)	
7	Cm/Km Cs Fq Pas Z	1 (2,9)	5 (1,6)	
8	Cm/Km Cs Fq Eto/Pto Z	0 (0,0)	5 (1,6)	
9	Cm/Km Cs E Eto/Pto Z	0 (0,0)	3 (1,0)	
10	Cs E Fq Pas Z	0 (0,0)	3 (1,0)	
Другие		9 (25,7)	46 (14,8)	

3. Значимые факторы риска развития рецидива, которые можно установить в процессе ЭЗК ХТ, это появление лекарственной устойчивости к следующим препаратам: канамицин/амикацин (ОШ = 5,91 [2,85-12,26]), капреомицин (ОШ = 5,27 [2,55-10,91]), левофлоксацин (ОШ = 7,02 [3,36-14,66]), этиона-

мид/протионамид (ОШ = 4,30 [1,95-9,48]), ПАСК (ОШ = 8,97 [4,08-19,73]).

4. Быстрое (до 2 мес. включительно) прекращение бактериовыделения (посев) может быть предиктором отсутствия рецидива после ЭЗК ХТ (ОШ = 4,98 [2,41-10,29]).

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. Алексеев С. Н., Дробот Н. Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28739>.

2. Гусейнов Г. К., Гиреев Т. Г. Поздние рецидивы у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 26-28.

3. Краснов В. А., Ревякина О. В., Филиппова О. П., Павленок И. В., Митрофанов Р. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе. – Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2019. – 96 с.

4. Плиева С. Л., Сельцовский П. П. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 23-27.

5. Пьянзова Т. В., Лузина Н. В., Копылова И. Ф., Саранчина С. В., Зимина В. Н. Клиническая характеристика рецидивов туберкулезного процесса в Кемеровской области // Туб. и болезни легких – 2013. – № 9. – С. 25-28.

6. Рукосуева О. В., Васильева И. А., Пузанов В. А., Яценкова Н. М., Катulina Н. И., Жидак Т. Н. Особенности течения и диагностики рецидивов туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 7. – С. 138-139.

7. Сагалбаева Г. Ж., Мордык А. В., Кортусова Л. Н., Евдокименко С. И. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 163-164.

8. Стерликов С. А., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Глебов К. А., Васильева И. А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 28-33. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33>.

9. Шишкина К. А., Богородская Е. М., Алексеева Е. М. и др. Факторы риска развития рецидива туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 238-239.

10. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva. 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. http://mednet.ru/images/stories/files/tb__2008-2017.pdf.

REFERENCES

1. Alekseenko S.N., Drobot N.N. Early relapses of pulmonary tuberculosis – epidemiological and economic problems. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2019, no. 2. (In Russ.) Available: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28739>.

2. Guseynov G.K., Gireev T.G. Late relapses in those with residual tuberculous changes in the lungs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 2, pp. 26-28. (In Russ.)

3. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V., Mitrofanov R.A. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnom okruge*. [Main indicators of tuberculosis control activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Izdatel'sko-Poligraficheskiy Tsentr NGMU Publ., 2019, 96 p.

4. Plieva S.L., Seltsovskiy P.P. Specifics of early and late respiratory tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 23-27. (In Russ.)

5. Pyanzova T.V., Luzina N.V., Kopylova I.F., Saranchina S.V., Zimina V.N. Clinical characteristics of tuberculosis relapses in Kemerovo Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 9, pp. 25-28. (In Russ.)

6. Rukosueva O.V., Vasilyeva I.A., Puzanov V.A., Yaschenkova N.M., Katulina N.I., Zhidak T.N. Specific course and diagnosis of pulmonary tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 7, pp. 138-139. (In Russ.)

7. Sagalbaeva G.Zh., Mordyk A.V., Kortusova L.N., Evdokimenko S.I. Causes and structure of clinical forms of early and late relapses of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 163-164. (In Russ.)

8. Sterlikov S.A., Samoylova A.G., Testov V.V., Glebov K.A., Vasilyeva I.A. Assessment of effectiveness of the empiric treatment regimen in tuberculosis patients suspected with multiple drug resistance in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 28-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33>.

9. Shishkina K.A., Bogorodskaya E.M., Alekseeva E.M. et al. Risk factors of pulmonary tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 238-239. (In Russ.)

10. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva, 2018, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. http://mednet.ru/images/stories/files/tb__2008-2017.pdf.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ОГАОУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
634050, г. Томск, ул. Кузнецова, д. 26.

Алليلев Александр Сергеевич
заместитель главного врача по
организационно-методической работе.
E-mail: alliluev233@gmail.com

Шнайдер Екатерина Евгеньевна
врач-статистик.
E-mail: NikolaevskayaEE@stoptb.tomsk.ru

Голубчиков Петр Николаевич
заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Филинук Ольга Владимировна
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Амицба Дмитрий Эдуардович
ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: normann333@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tomsk Phthiopulmonology Medical Center,
26, Kuznetsova St.,
Tomsk, 634050.

Aleksandr S. Alliluev
Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Email: alliluev233@gmail.com

Ekaterina E. Shnayder
Doctor Statistician.
Email: NikolaevskayaEE@stoptb.tomsk.ru

Petr N. Golubchikov
Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky Tr.,
Tomsk. 634050.

Olga V. Filinyuk
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
Email: filinyuk.olga@yandex.ru

Dmitry E. Amichba
Resident of Phthiology and Pulmonology Department.
Email: normann333@yandex.ru

Поступила 3.04.2020

Submitted as of 3.04.2020



Генетический полиморфизм и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к офлоксацину и моксифлоксацину

Д. В. ВАХРУШЕВА¹, Т. В. УМПЕЛЕВА¹, Н. И. ЕРЕМЕЕВА¹, Л. С. ЛАВРЕНЧУК¹, С. Ю. КРАСНОБОРОВА¹, А. Е. ПАНОВА²

¹Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить фенотипическую чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к фторхинолонам офлоксацину и моксифлоксацину и сопоставить ее с наличием в геноме МБТ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, для определения возможности использования этих данных при формировании IV и V режимов химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включено 108 культур *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, полученных в 2018-2019 гг. из клинического материала пациентов, больных туберкулезом, в трех областях России.

Определение лекарственной чувствительности выделенных культур выполняли по стандартным методикам модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT 960. Выявление генетических детерминант множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза проводили с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ», ООО «Биочип-ИМБ».

Результаты. Установлено, что из 66 культур, устойчивых к офлоксацину, 26 (39,4%) были чувствительны к моксифлоксацину, 40 (60,6%) – устойчивы. Таким образом, интерполяция данных теста лекарственной устойчивости МБТ к офлоксацину на моксифлоксацин является неоправданной, а использование метода абсолютных концентраций в качестве единственного фенотипического метода тестирования лекарственной чувствительности в современных лабораториях недопустимо. Показано, что высокий уровень устойчивости к моксифлоксацину (0,5 мкг/мл) обусловлен главным образом наличием в геноме замен *gyrAD94G*, *gyrAD94N* и *gyrAD94H*. Поставлен вопрос о пересмотре существующих концентраций для моксифлоксацина при проведении фенотипического тестирования лекарственной чувствительности.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, тестирование лекарственной устойчивости, фторхинолоны, критическая концентрация, мутации, *gyrA*, *gyrB*

Для цитирования: Вахрушева Д. В., Умпелева Т. В., Еремеева Н. И., Лавренчук Л. С., Красноборова С. Ю., Панова А. Е. Генетический полиморфизм и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к офлоксацину и моксифлоксацину // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 27-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>

Genetic polymorphism and phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to ofloxacin and moxifloxacin

D. V. VAKHRUSHEVA¹, T. V. UMPELEVA¹, N. I. EREMEEVA¹, L. S. LAVRECHUK¹, S. YU. KRASNOBOROVA¹, A. E. PANOVA²

¹Ural Research Institute of Phthisiopulmonology- the Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to study the phenotypic sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to fluoroquinolones, ofloxacin and moxifloxacin and correlate it with MTB genome mutations associated with resistance to fluoroquinolones to determine the possibility to use these data when compiling chemotherapy regimens IV and V.

Subjects and methods. The study included 108 multiple drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* cultures obtained in 2018-2019 from specimens of tuberculosis patients from three regions of Russia.

To test drug susceptibility of the isolated cultures, standard methods of the modified method of proportions on a liquid medium by Bactec MGIT 960 were used. Genetic determinants of multiple and extensive drug resistance of tuberculosis mycobacteria were detected using the test system of TB-TEST, OOO Biochip-IMB.

Results. Of 66 cultures resistant to ofloxacin, 26 (39.4%) were found to be sensitive to moxifloxacin, while 40 (60.6%) were resistant. Thus, the interpolation of data of ofloxacin drug susceptibility testing to moxifloxacin is unjustified, and using the absolute concentration method as the only phenotypic drug susceptibility testing method in modern laboratories is unacceptable. It was demonstrated that the high level of resistance to moxifloxacin (0.5 µg/ml) was mainly due to the presence of the *gyrAD94G*, *gyrAD94N*, and *gyrAD94H* substitutions in the genome. It was suggested to revise the existing concentrations for moxifloxacin during phenotypic drug susceptibility testing.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility testing, fluoroquinolones, critical concentration, mutations, *gyrA*, *gyrB*

For citations: Vakhrusheva D. V., Umpeleva T. V., Eremeeva N. I., Lavrenchuk L. S., Krasnoborova S. Yu., Panova A. E. Genetic polymorphism and phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to ofloxacin and moxifloxacin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 27-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>

Для корреспонденции:

Вахрушева Диана Владимировна
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Correspondence:

Diana V. Vakhrusheva
Email: vakhrusheva@urniif.ru

В настоящее время в лабораториях учреждений противотуберкулезной службы РФ в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [4] на первом этапе обследования больных рекомендуется использование молекулярно-генетических тестов для выявления возбудителя и детерминант его лекарственной устойчивости, что позволяет в короткие сроки поставить диагноз и назначить соответствующий режим антибактериальной терапии. При получении культуры возбудителя необходимо определение ее чувствительности к широкому спектру антибактериальных препаратов (АБП) фенотипическим методом. Наиболее распространенными в РФ являются два метода: метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена и модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT. Эти два метода отличаются между собой как составом питательной среды для культивирования, так и перечнем возможных для тестирования АБП. Этот перечень определяется наличием/отсутствием для метода нормативно закрепленных критических концентраций (КК) АБП, так как без них невозможна клиническая интерпретация получаемых при тестировании результатов.

Значения КК АБП для технологии Bactec MGIT установлены в результате проведения многоцентровых международных исследований, и данные регулярно пересматриваются: уточняются значения КК, устанавливаются их величины для новых АБП, применяемых для лечения больных туберкулезом. Так, в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. приведены значения КК бедаквилина, деламанида, клофазимина, которые ранее не были установлены, пересмотрены значения КК моксифлоксацина. В то же время КК для таких препаратов, как офлоксацин, канамицин, капреомицин и некоторых других, исключены из рекомендаций в связи с тем, что их применение в настоящее время ограничено или прекращено. Для АБП, таких как циклосерин, ПАСК, этамбутол и некоторых других, фенотипическое тестирование не рекомендуется в рутинной практике, так как отсутствуют достоверные сведения о совпадении лабораторных данных и клинического эффекта от применения этих АБП или значения КК для этих АБП еще не установлены [9, 10].

Перечень АБП и их КК для метода абсолютных концентраций установлены в 80-х годах прошлого века, нормативно введены Приказом МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 [2] и с тех пор не пересматривались, хотя в данном документе указано, что КК препаратов 2-го ряда носят ориентировочный характер и должны быть уточнены в ходе дополнительных исследований.

В связи с распространением туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) воз-

будителя критически важным для клинической практики является тестирование чувствительности возбудителя к аминогликозидам и особенно к фторхинолонам, помимо изониазида и рифампицина. В настоящее время для метода абсолютных концентраций, который по-прежнему наиболее часто применяется в лабораториях противотуберкулезной службы РФ, из всей группы фторхинолонов установлена только КК для офлоксацина (2 мг/л), который не входит в рекомендуемые Федеральными клиническими рекомендациями режимы химиотерапии (РХТ) туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)/ШЛУ. В этом случае, при отсутствии в лаборатории возможности проводить исследования методом пропорций, клиническое решение о назначении тех или иных фторхинолонов в составе IV или V РХТ может приниматься по данным о чувствительности возбудителя только к офлоксацину [2-5].

Кроме того, остается актуальным вопрос о правилах включения в РХТ тех или иных фторхинолонов на основе молекулярно-генетических исследований, которые оперативно выявляя мутации, ассоциированные с устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к фторхинолонам, не позволяют дифференцировать препараты внутри класса [4].

Цель исследования: изучить фенотипическую чувствительность МБТ к фторхинолонам офлоксацину и моксифлоксацину и сопоставить ее с наличием в геноме МБТ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, для определения возможности использования этих данных при формировании IV и V РХТ.

Материалы и методы

Характеристика выборки МБТ. В исследование включено 108 культур МБТ, полученных в 2018-2019 гг. из клинического материала пациентов, больных туберкулезом, в трех областях России – Челябинской (36 культур), Кемеровской (13 культур) и Свердловской (59 культур). Все культуры МБТ обладали МЛУ.

Методы. Предпосевную обработку, посев, микроскопическое исследование диагностического материала, видовую идентификацию и лекарственную чувствительность выделенных культур модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT 960 осуществляли согласно стандартным методикам [4] в микробиологических лабораториях областных противотуберкулезных диспансеров Челябинской, Кемеровской областей и лаборатории УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ».

Выявление генетических детерминант МЛУ и ШЛУ возбудителя туберкулеза проводили с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ», ООО «Биочип-ИМБ». Помимо мутаций в геноме МБТ, ассоциированных с устойчивостью к рифам-

пицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам и капреомицину, данный тест позволяет выявить 15 мутаций в гене *gyrA* и 23 мутации в гене *gyrB*, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам.

Статистический анализ проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса; статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) с использованием технологии Bactec MGIT из 108 культур обладали лекарственной чувствительностью к офлоксацину 42 (38,9%) и моксифлоксацину 67 (62,0%). Среди 66 устойчивых к офлоксацину изолятов были еще устойчивы к моксифлоксацину 40 (60,6%), а остальные 26 (39,4%) – чувствительны.

Полученные нами результаты совпадают с данными П. Н. Голубчикова и др.: в их исследовании доля

изолятов, чувствительных к моксифлоксацину, среди офлоксацин-устойчивых изолятов составляла от 28,3 до 51,5% в зависимости от группы пациентов [1].

Приведенные данные свидетельствуют, что в современных лабораториях в обязательном порядке должно проводиться фенотипическое ТЛЧ ко всем используемым фторхинолонам, что возможно при методе пропорций, в частности технологии Bactec MGIT; проведение фенотипического ТЛЧ к фторхинолонам только методом абсолютных концентраций недопустимо.

Выявление детерминант лекарственной устойчивости к фторхинолонам установило наличие мутаций в гене *gyrA* в 59/108 (54,6%) образцах МБТ. В гене *gyrB* наличие мутаций выявлено у 4/108 (3,7%) культур, у 45/108 (41,7%) культур мутаций не было. При этом в 4/108 (3,7%) образцах выявлены двойные замены (в гене *gyrA* и гене *gyrB*). Наиболее частыми заменами были *gyrAD94G* – 26 (41,3%) и *gyrAA90V* – 15 (23,8%), остальные замены были более редкими (от 1 до 5 изолятов) (табл.).

Таблица. Сопоставление результатов выявления мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* с фенотипическим ТЛЧ к офлоксацину и моксифлоксацину в системе Bactec MGIT
*Table. Comparison of results of detecting mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes with phenotypic DST to ofloxacin and moxifloxacin in the Bactec MGIT system*

Мутации, выявленные тест-системой "ТБ-ТЕСТ"		Кол-во изолятов всего	Результаты фенотипического ТЛЧ			
ген	тип замены		офлоксацин (2 мг/л)		моксифлоксацин (0,5 мг/л)	
			кол-во чувствительных изолятов	кол-во устойчивых изолятов	кол-во чувствительных изолятов	кол-во устойчивых изолятов
gyrA	A90V	15	1	14	11	4
	S91P	1	0	1	0	1
	A90V, S91P	3	0	3	2	1
	A90V, D94G	1	0	1	0	1
	D94A	4	0	4	2	2
	D94G	26	0	26	6	20
	D94H	2	0	2	0	2
	D94N	5	0	5	0	5
	D94Y	1	0	1	1	0
	G88A	1	0	1	0	1
gyrB	N538D	1	0	1	1	0
	S486F	1	0	1	1	0
	T539N	1	1	0	1	0
	T539P	1	1	0	0	1
	Нет мутаций		45	39	6	42

Сопоставление данных о наличии мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* и фенотипической устойчивости к офлоксацину и моксифлоксацину показало, что из 26 изолятов с заменой *gyrAD94G* все (100%) были устойчивы к офлоксацину и 20 (77%) – к моксифлоксацину. В случае с заменой *gyrAA90V* устойчивыми к офлоксацину были 14 (93,3%) из 15 изолятов и только 4/15 (26,6%) изолята были устойчивы к моксифлоксацину ($p = 0,005$). Все изоляты с заменами *gyrAD94N* (5 изолятов) и *gyrAD94H* (2 изо-

лята) были устойчивыми как к офлоксацину, так и к моксифлоксацину. Из 4 изолятов с мутациями в гене *gyrB* были 3 чувствительными к моксифлоксацину, 2 – к офлоксацину.

Среди 45 изолятов без мутаций в 6 (13,3%) была установлена устойчивость к офлоксацину и в 3 (6,6%) – к моксифлоксацину.

Результаты исследований, проведенных зарубежными авторами с использованием различных технологий, показывают, что наличие замен

gyrAD94G и *gyrAD94N* обуславливает высокие значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) моксифлоксацина, в то время как замены *gyrAA90V* и *gyrAD94A* связаны с более низкими значениями МИК моксифлоксацина [6-8, 11].

Согласно заключению экспертов ВОЗ, для большинства изолятов МБТ с заменами *gyrAA90V*, *gyrAS91P*, *gyrAD94A* и мутациями в гене *gyrB* МИК моксифлоксацина находится в диапазоне 0,25-1 мг/л, в этом случае рекомендовано включение в РХТ моксифлоксацина в суточной дозировке 800 мг. В то же время МИК моксифлоксацина для изолятов с заменами *gyrAD94G*, *gyrAD94N*, *gyrAD94H* находятся в диапазоне 1-2 мг/л и выше, в данном случае включение моксифлоксацина в РХТ нецелесообразно [9, 10].

Таким образом, актуальными являются вопросы о корректировке значений КК моксифлоксацина (с 0,5 на 0,25 мг/л) и концентрации клинического

предела (Clinical breakpoint) (с 2,0 на 1,0 мг/л) при проведении ТЛЧ в системе Bactec MGIT, а также о возможности использования молекулярно-генетических исследований для обоснованного включения тех или иных препаратов группы фторхинолонов в РХТ.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали, что интерполяция данных о лекарственной чувствительности МБТ к офлоксацину на моксифлоксацин (что, в частности, происходит при использовании результатов метода абсолютных концентраций) является неоправданной.

Молекулярно-генетические методы могут служить лишь первым этапом дифференцированного подхода по включению разных групп фторхинолонов в РХТ, который нуждается в коррекции по результатам ТЛЧ.

Благодарность. Авторы выражают благодарность И. Н. Горшковой и Л. П. Гавриловой за предоставленные для анализа культуры МБТ.

Gratitude. The authors express their deepest gratitude to I.N. Gorshkova and L.P. Gavrilova for provision of MBT cultures for this analysis.

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. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Павлова В. Е., Щерцов Д. Ю., Аллилуев А. С. Исследование перекрестной чувствительности МБТ к некоторым противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Томской области // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 12. - С. 7-12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>.
2. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - М., 2015. - 68 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. - М., 2015. - 35 с.
5. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». - М., 2020. - 121 с.
6. Farhat M. R., Jacobson K. R., Franke M. F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C. D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. - 2016. - Vol. 54, № 3. - P. 727-733. DOI: 10.1128/JCM.02775-15.
7. Jing Li, Xu Gao, Tao Luo, Jie Wu, Gang Sun, Qingyun Liu, Yuan Jiang, Yangyi Zhang, Jian Mei & Qian Gao Association of *gyrA/B* mutations and resistance levels to fluoroquinolones in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // Emerg. Microb. Infect. - 2014. - Vol. 3, № 1. - P. 1-5. DOI: 10.1038/emi.2014.21.
8. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W. B., Aung K. J. M., Hossain M. A., Fissette K., Rieder H. L., Meehan C. J., de Jong B. C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB // J. Antimicrob. Chemother. - 2016. - Vol. 71. Issue 2. - P. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>.

REFERENCES

1. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Pavlova V.E., Schegertsov D.Yu., Alliluev A.S. The study of cross resistance of MTB to certain anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients in Tomsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 7-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>.
2. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
3. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vzbuditelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 2015, 68 p.
4. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2015, 35 p.
5. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Federal clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Moscow, 2020, 121 p.
6. Farhat M.R., Jacobson K.R., Franke M.F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C.D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2016, vol. 54, no. 3, pp. 727-733. doi: 10.1128/JCM.02775-15.
7. Jing Li, Xu Gao, Tao Luo, Jie Wu, Gang Sun, Qingyun Liu, Yuan Jiang, Yangyi Zhang, Jian Mei & Qian Gao Association of *gyrA/B* mutations and resistance levels to fluoroquinolones in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Microb. Infect.*, 2014, vol. 3, no. 1, pp. 1-5. doi: 10.1038/emi.2014.21.
8. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W.B., Aung K.J.M., Hossain M.A., Fissette K., Rieder H.L., Meehan C.J., de Jong B.C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, vol. 71, issue 2, pp. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>.

9. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. – World Health Organization 2018. – URL: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/
10. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. – World Health Organization 2018. – URL: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/ (дата обращения 03.11.2019).
11. Willby M., Sikes R. D., Malik S., Metchock B., Posey J. E. Correlation between GyrA Substitutions and Ofloxacin, Levofloxacin, and Moxifloxacin Cross-Resistance in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – 59, № 9. – P. 5427-5434. DOI: 10.1128/AAC.00662-15.
9. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. World Health Organization, 2018. Available: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/
10. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2018. Available: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/ (Accessed 03.11.2019).
11. Willby M., Sikes R.D., Malik S., Metchock B., Posey J.E. Correlation between GyrA Substitutions and Ofloxacin, Levofloxacin, and Moxifloxacin Cross-Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 9, pp. 5427-5434. doi: 10.1128/AAC.00662-15.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50.

Вахрушева Диана Владимировна

кандидат биологических наук, заведующая научным
отделом микробиологии и доклинических исследований.
Тел.: +7 (343) 333-44-59.
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.
Тел.: +7 (343) 333-44-66.
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Еремеева Наталья Ивановна

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.
Тел.: +7 (343) 333-44-66.
E-mail: eremeevani@ya.ru

Лавренчук Леонид Сергеевич

младший научный сотрудник.
Тел.: +7 (343) 333-44-66.
E-mail: leon5d@list.ru

Красноборова Светлана Юрьевна

кандидат медицинских наук, и.о. директора.
Тел.: +7 (343) 333-44-63.
E-mail: krasnoborova@urniif.ru

Панова Анна Евгеньевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением лабораторной диагностики.
1127423, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.
Тел.: +7 (495) 681-11-66.
E-mail: panovaae@nmrs.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology –
the Branch of National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
50, XXII Parts "ezda St.,
Yekaterinburg, 620039.

Diana V. Vakhrusheva

Candidate of Biological Sciences, Head of Research
Department of Microbiology and Pre-Clinical Trials
Phone: +7 (343) 333-44-59.
Email: vakhrusheva@urniif.ru

Tatiana V. Umpeleva

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,
Phone: +7 (343) 333-44-66.
Email: tumpeleva@ya.ru

Natalya I. Eremeeva

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,
Phone: +7 (343) 333-44-66.
Email: eremeevani@ya.ru

Leonid S. Lavrenchuk

Junior Researcher.
Phone: +7 (343) 333-44-66.
Email: leon5d@list.ru

Svetlana Yu. Krasnoborova

Candidate of Medical Sciences, Acting Director.
Phone: +7 (343) 333-44-63.
Email: krasnoborova@urniif.ru

Anna E. Panova

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Laboratory Diagnostics Department.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 1127423
Phone: +7 (495) 681-11-66.
Email: panovaae@nmrs.ru



Опыт применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, С. С. СТЕРЛИКОВА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. Пролечено 17 детей (медиана возраста 7 лет) с активным туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) у источника инфекции. Бактериовыделителей среди детей не было. Химиотерапия в комбинации 5 препаратов в интенсивную фазу, 4 препарата – в фазу продолжения. Использовали препараты, к которым была сохранена лекарственная чувствительность МБТ у источника инфекции. Продолжительность интенсивной фазы и общего курса лечения определялись в соответствии со сроками исчезновения симптомов интоксикации, нормализации гемограммы, положительной рентгенологической динамики. Подтверждали эффективность курса химиотерапии отсутствием рецидива заболевания в отдаленные сроки наблюдения (через 1-3 года после завершения лечения).

Результаты. В 57,1% случаев симптомы интоксикации купированы через 3 мес. лечения, в 42,9% – в более отдаленные сроки, нормализация гемограммы в 53,8% случаев отмечена через 2 мес., в 46,2% – в более поздние сроки. В большинстве случаев (82,4%), начиная с 3 мес. лечения, отмечалась этапная положительная рентгенологическая динамика, в 17,6% случаев рентгенологическая картина оставалась стабильной. В 35,3% случаев в среднем через $8,0 \pm 0,4$ мес. проведено оперативное лечение в плановом порядке. Средняя продолжительность интенсивной фазы составила $4,2 \pm 0,4$ мес., общий курс химиотерапии – $16,0 \pm 0,7$ мес. Через 1-3 года после завершения лечения рецидивов заболевания не наблюдалось.

Ключевые слова: туберкулез, дети, укороченные курсы химиотерапии, множественная и широкая лекарственная устойчивость, эпидемические очаги туберкулеза

Для цитирования: Губкина М. Ф., Юхименко Н. В., Хохлова Ю. Ю., Стерликова С. С., Петракова И. Ю. Опыт применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 32-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-32-38>

Short course chemotherapy in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis

M. F. GUBKINA^{1,2}, N. V. YUKHIMENKO¹, YU. YU. KHOKHLOVA¹, S. S. STERLIKOVA¹, I. YU. PETRAKOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess the efficacy of short course chemotherapy in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis.

Subjects and methods. 17 children (the median age was 7 years) with active respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) received treatment. None of the children had a positive result of a sputum test. During the intensive phase, chemotherapy consisted of 5 drugs and 4 drugs in the continuation phase. The regimen consisted of the drugs, to which the index case was susceptible. The duration of the intensive phase and the whole course of treatment was determined by the time when symptoms of intoxication were relieved, blood rates returned to normal, and positive X-ray changes were observed. The chemotherapy efficacy was confirmed by the absence of relapse during the long-term follow-up (1-3 years after treatment completion).

Results. In 57.1% of cases, symptoms of intoxication stopped after 3 months of treatment, in 42.9% it happened later; blood rates returned to normal in 53.8% of cases after 2 months, in 46.2% – at a later date. In the majority of cases (82.4%), starting from 3 months of treatment, gradual positive X-ray changes were observed; in 17.6% of cases, the X-ray signs remained stable. On average after 8.0 ± 0.4 months of treatment, 35.3% of cases underwent planned surgery. The median duration of the intensive phase made 4.2 ± 0.4 months, the whole course of chemotherapy was 16.0 ± 0.7 months. No relapses were observed in 1-3 years after treatment completion.

Key words: tuberculosis, children, short course chemotherapy, multiple and extensive drug resistance, nidi of tuberculosis

For citations: Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S., Petrakova I.Yu. Short course chemotherapy in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 32-38. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-32-38>

Для корреспонденции:
Губкина Марина Федоровна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Marina F. Gubkina
Email: detstvocniit@mail.ru

Выбор режима химиотерапии туберкулеза основывается на данных о лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ). У детей из контакта с больным туберкулезом режим химиотерапии определяется исходя из спектра лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции [8]. Связано это с тем, что совпадение спектра лекарственной устойчивости МБТ у заболевших туберкулезом контактных лиц и источника инфекции отмечается в 70-100% случаев [5, 6], а бактериовыделение у детей наблюдается редко: среди детей 0-14 лет в 2017 г. – 5,9% [1]. В соответствии с нормативными документами лечение пациентов с высоким риском множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) МБТ длительное (18-24 мес.) [8].

В последние годы активно обсуждается возможность сокращения сроков лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ (МЛУ/ШЛУ-ТБ) [11-13]. Всемирная организация здравоохранения предлагает при сокращении сроков лечения таких больных до 9 мес. критерием эффективности лечения считать отсутствие рецидива заболевания через 1 год после окончания химиотерапии [10]. В Российской Федерации с 2017 г. проводятся исследования по использованию укороченных курсов химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, в основном у взрослых пациентов. Так, при применении укороченных 12-месячных курсов в работе А. О. Марьяндышева и др. (2019 г.) была достигнута эффективность лечения в 81,0% случаев и соответствовала эффективности лечения при использовании стандартных 18-24-месячных курсов. Отсутствие рецидива туберкулеза зафиксировано в течение полутора лет наблюдения [3].

В исследовании А. А. Токтоговой и др. (2018 г.) указывается, что эффективность укороченных (9-12-месячных) и стандартных (20-24-месячных) курсов химиотерапии у взрослых больных с МЛУ-ТБ не различалась и соответствовала 69,2 и 68,2% [7].

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о персонифицированном подходе к химиотерапии туберкулеза у детей и подростков с учетом возрастных особенностей течения заболевания, а также возможности сокращения сроков лечения, в том числе в случаях из очагов МЛУ/ШЛУ-ТБ [4, 5].

При отсутствии бактериовыделения у ребенка предлагается индивидуализировать выбор числа и комбинации противотуберкулезных препаратов (ПТП) в стартовом режиме, а также продолжительности интенсивной фазы и общего курса химиотерапии в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции. При этом необходимо учитывать распространенность, фазу туберкулезного процесса, а также их изменения, происходящие на фоне лечения [2]. При оценке эффективности проводимой химиотерапии у детей практически невозможно использовать наиболее

важный метод контроля эффективности лечения – микробиологический. Ведущим критерием становится оценка динамики клинико-лабораторных показателей и рентгенологической картины.

Цель исследования: оценить эффективность применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ и ШЛУ.

Материалы и методы

В исследование включено 17 пациентов с различными формами туберкулеза органов дыхания, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ у источника инфекции. Возраст детей – от 2 до 12 лет (медиана возраста 7 лет): дошкольников – 8 чел., школьников – 9 чел.; мальчиков – 7 чел., девочек – 10 чел. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) диагностирован у 10 детей, первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 3 чел., инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – 4 чел. Процессы с признаками кальцинации выявлены у 10 (58,8%) чел., в фазе инфильтрации – 7 (41,2%). Бактериовыделителей среди детей не было. Все процессы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) были отнесены к распространенным, поэтому использовали пятикомпонентную комбинацию ПТП в интенсивную фазу лечения с переходом на четырехкомпонентную в фазу продолжения лечения (5 ПТП / 4 ПТП). Комбинацию препаратов подбирали с учетом данных теста на лекарственную чувствительность у источника инфекции, использовали только те препараты, к которым была сохранена лекарственная чувствительность. При необходимости использовать в схеме лечения препараты с возрастными ограничениями получали информированное согласие родителей или законных представителей детей. Также получали информированное согласие на участие в научном исследовании. Эффективность проводимой химиотерапии оценивали в два этапа: в период проведения основного курса химиотерапии и в отдаленные сроки наблюдения (через 1-3 года после завершения лечения).

Мониторинг эффективности химиотерапии в период ее проведения включал оценку клинико-лабораторных и рентгенологических признаков заболевания в динамике. Оценивали сроки исчезновения симптомов интоксикации, которые определялись у 14 пациентов, сроки нормализации гемограммы (отклонения от нормы выявлены у 13 чел.), результаты рентгенологических изменений (КТ-контроль каждые 3 мес.).

Подтверждали эффективность выбранной лечебной тактики данными отдаленных наблюдений (через 1-3 года после завершения лечения), отсутствием рецидива заболевания. Данный показатель традиционно используется в отечественной фтизиатрии в качестве критерия эффективности проведенного

лечения. Помимо этого, в 2004 г. международной группой ученых разработана и внедрена в практику система GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluations) – система оценки рисков, эффективности и безопасности новых подходов к лечению [9], согласно которой оценка новых подходов к лечению осуществляется на основании наблюдения за пациентами в течение года после завершения лечения. Данная система может использоваться для изучения малых групп с редкими заболеваниями или в случае применения нового метода лечения. При этом уровень достоверности исследований повышается, если в исследовании получены клинически значимые результаты с учетом приоритетов интересов пациента (снижение продолжительности или стоимости лечения).

В отдаленные сроки после завершения химиотерапии обследовано 12 чел., через 2 года – 8 чел., через 3 года – 5 чел. Оценивали общее состояние пациентов, наличие или отсутствие жалоб, перенесенные заболевания, результаты КТ ОГК.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у источников инфекции и частота использования отдельных ПТП в стартовой комбинации у детей представлены на рис. 1. Наиболее часто наблюдалась лекарственная устойчивость к аминогликозидам (S^*) – 76,5%; устойчивость к стрептомицину (S) – 70,6%, канамицину (Km) – 17,6%, амикацину (Am) – 5,9%, капреомицину (Cm) – 23,5%. Более чем у половины пациентов к этамбутолу (E) – 52,9%, по 23,5% к пиразинамиду (Z) и фторхинолонам (Fq),

в 11,8% к циклосерину (Cs) и по 5,9% к протионамиду (Pto) и ПАСК (PAS).

В стартовой комбинации у детей с распространенными процессами наиболее часто использовали Z – 100%, Pto – 94,1%, PAS – 88,2%, Am^* – 76,5% (в том числе Cm – 11,8%), Fq – 70,6%, реже Cs и E – 35,3 и 29,4% соответственно, у 1 (5,9%) пациента – линезолид (Lzd).

Симптомы интоксикации у 57,1% (8 чел.) пациентов купированы через 3 мес. лечения, в более поздние сроки (4-5 мес.) у 42,9% (6 чел.). Средний срок исчезновения симптомов интоксикации составил $4,2 \pm 0,5$ мес. Нормализация гемограммы в 53,8% (7 чел.) случаев отмечена к 2 мес. лечения, у 46,2% (6 чел.) пациентов – в более поздние сроки (от 3 до 5 мес.). Нормализация анализа крови в среднем наступала через $2,7 \pm 0,4$ мес. Сроки нормализации крови опережали сроки исчезновения интоксикации не менее чем на 1 мес.

По данным КТ-контроля в большинстве случаев (начиная с 3 мес. лечения) отмечалась положительная динамика – 82,4% (14 чел.), которая заключалась в рассасывании воспалительных изменений в легочной ткани, уплотнении очагов, уменьшении размеров внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), нарастании признаков кальцинации. В 17,6% (3 чел.) случаев рентгенологическая картина оставалась стабильной, поэтому эти пациенты были прооперированы.

Хирургическое лечение при распространенных процессах использовано у 6/17 (35,3%) пациентов и было проведено в плановом порядке на разных сроках химиотерапии (в среднем через $8,0 \pm 0,4$ мес.). У 2 детей с ИТЛ сформировались туберкулемы: у девочки с множественными туберкулемами операция проводилась в два этапа – первая через 8 мес., вторая – через 2 мес. после первой, в послеоперационном периоде продолжена химиотерапия, общий срок лечения составил 18 мес.; у мальчика с тубер-

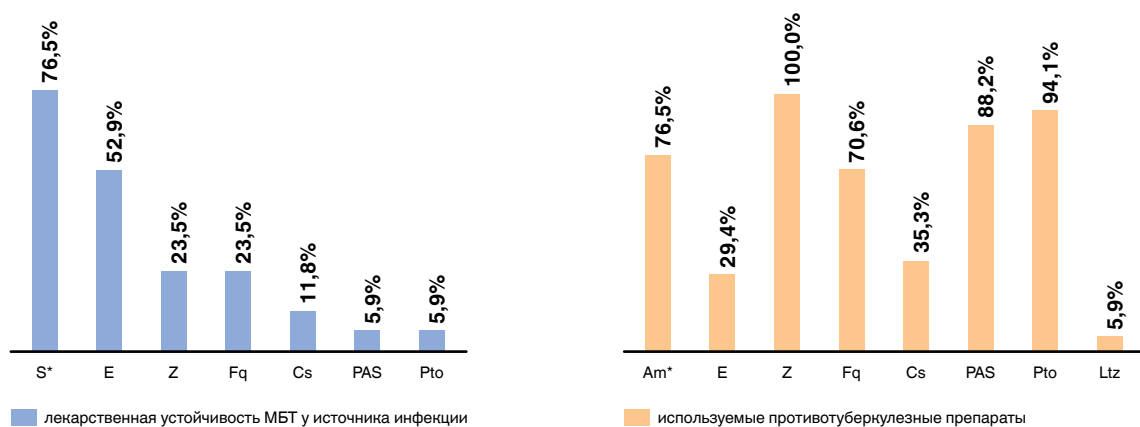


Рис. 1. Частота лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции к противотуберкулезным препаратам (слева) и частота использования различных противотуберкулезных препаратов в стартовой комбинации у детей (справа)

Fig. 1. The frequency of drug resistance in the index case (left) and the frequency of using various anti-tuberculosis drugs in the starting regimen in children (right)

кулемой операция проведена через 8 мес. химиотерапии, общий срок которой также составил 18 мес. Прооперированы 3 ребенка с ТВГЛУ. В 1 случае операция проведена через 9 мес. лечения в связи с наличием крупных кальцинатов (более 1,5 см), общий курс химиотерапии – 18 мес. Еще 2 детей с ТВГЛУ прооперированы в связи с наличием фиброателектаза сегментарной протяженности и выраженной гиперплазией ВГЛУ через 6 и 8 мес. химиотерапии, общий срок лечения составил 12 и 16 мес. соответственно. У 1 пациента с ПТК на месте первичного аффекта сформировалась туберкулема, операция проведена через 9 мес., общий срок химиотерапии – 18 мес.

Клинико-рентгенологическая динамика определяла продолжительность как интенсивной фазы, так и общего курса химиотерапии.

Интенсивную фазу на протяжении 6 мес. получали $35,3 \pm 11,9\%$ (6 чел.), менее 6 мес. – $64,7 \pm 11,9\%$ (11 чел.), $p > 0,05$.

Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии у оперированных детей в среднем составила $4,3 \pm 0,8$ мес., неоперированных – $4,1 \pm 0,5$ мес. $p > 0,05$, общий срок лечения – $16,0 \pm 1,0$ мес. и $16,0 \pm 0,9$ мес. соответственно ($p > 0,05$).

В целом средняя продолжительность интенсивной фазы лечения у пациентов с распространенными процессами составила $4,2 \pm 0,4$ мес., общий срок лечения – $16,0 \pm 0,7$ мес.

Результаты отдаленных наблюдений

Через 1 год после завершения химиотерапии обследовано 12 чел., из которых 4 чел. оперированы. На момент выявления туберкулеза у этих 12 детей были следующие клинические формы туберкулеза: ТВГЛУ – 6 чел., ИТЛ – 4 чел., ПТК – 2 чел. Процессы в фазе кальцинации составили 58,3% (7 чел.), в фазе инфильтрации – 41,7% (5 чел.). Лечение проводилось по схеме 5 ПТП / 4 ПТП. Средняя продолжительность химиотерапии, с учетом оперированных детей, составила: интенсивная фаза – $4,5 \pm 0,5$ мес., общий курс – $15,2 \pm 0,8$ мес.

В период наблюдения в противотуберкулезном диспансере (ПТД) после завершения лечения противорецидивные курсы получали 6/12 (50,0%) чел. в комбинации из 3 ПТП с учетом лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции. Только на 1-м году после завершения лечения противорецидивные курсы получили 3 чел.: 1 курс – 1 пациент, 2 курса – 2 пациента. Два года подряд противорецидивные курсы получали 3 пациента: по 1 курсу в год – 1 чел., по 2 курса в год – 2 чел. По данным КТ ОГК – рентгенологическая картина через 1, 2, 3 года оставалась стабильной. Рецидивов заболевания не выявлено ни в одном случае.

Через 2 года были сняты с диспансерного наблюдения 4 чел., через 3 года – 3 чел., оставлены под наблюдением – 4 чел. (в 2 случаях – смерть источника инфекции, в 1 случае – рецидив у источника инфекции, 1 случай – выраженные остаточные изменения

после завершения основного курса химиотерапии), отрыв от наблюдения – 1 пациент.

Приводим клиническое наблюдение. Пациент У. 6 лет поступил в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» для оперативного лечения в связи с неудачей предшествующей химиотерапии, проводимой в течение 10 мес. по поводу впервые выявленного ПТК S_{1-2} левого легкого в фазе инфильтрации, МБТ- (рис. 2а). В течение 7 мес. получал лечение по стандартному III режиму химиотерапии, рентгенологически отмечалось увеличение зоны инфильтрации в S_{1-2} слева. После получения данных о наличии лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину у источника инфекции лечение продолжено по индивидуальному режиму (H2PtoPAS) в течение 3 мес., рентгенологическая картина без положительной динамики, в структуре инфильтрата в S_{1-2} формируются бронхоэктазы (рис. 2б). Направлен на хирургическое лечение.

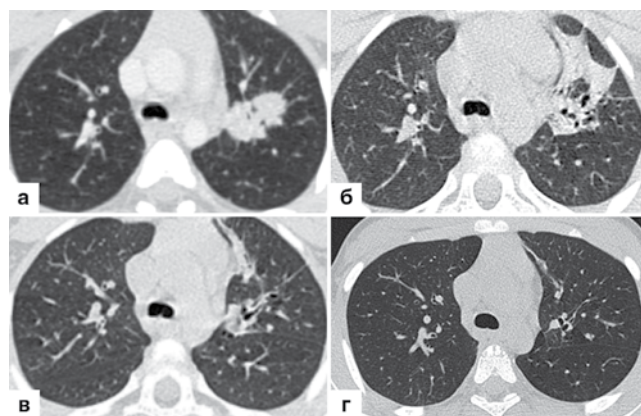


Рис. 2 а, б, в, г. КТ ОГК пациента У., 6 лет:
а) при выявлении туберкулеза; б) через 10 мес. химиотерапии по месту жительства (7 мес. по III стандартному режиму и 3 мес. по индивидуальному режиму); в) завершение лечения в ЦНИИТ (12 мес. по IV режиму); г) через 3 года после завершения лечения

Fig.: 2a, b, c, d. Chest CT of patient U., 6 years old:
a) when tuberculosis was detected; б) after 10 months of chemotherapy at the place of residence (7 months by standard regimen III and 3 months by the individual regimen); в) completion of treatment at the Central Tuberculosis Research Institute (12 months according to regimen IV); г) in 3 years after treatment completion

При поступлении жалоб не предъявляет. Самочувствие удовлетворительное. Симптомы интоксикации умеренно выражены (снижение аппетита, лабильность настроения, снижение тургора тканей, повышенная потливость). В легких без аускультативных и перкуторных изменений. По остальным органам без патологических изменений. В анализе крови незначительный лейкоцитоз ($9,7 \times 10^9/\text{л}$). В смывах из верхних дыхательных путей, моче, кале МБТ не обнаружены (люминесцентная микроскопия, Bactec MGIT 960, ПЦР). При бронхологиче-

ском обследовании специфических изменений в трахеобронхиальном дереве не обнаружено, выявлен двухсторонний неспецифический катаральный бронхит 2-й степени. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости МБТ и ДНК МБТ не обнаружены.

На основании данных обследования, проведенного в ФГБНУ «ЦНИИТ», принято решение о преждевременности проведения хирургического лечения.

Начато лечение по IV режиму химиотерапии в связи с МЛУ МБТ у источника инфекции. Интенсивная фаза составила 180 доз (6 мес.): 90 доз 6 ПТП: пиразинамид, этамбутол, амикацин, ПАСК, протионамид, левофлоксацин (ZEAmPASpToLfx) в возрастных дозировках, с последующим переходом на 5 ПТП (ZEPASpToLfx) – 90 доз. Фаза продолжения составила 180 доз (6 мес.) 4 ПТП (ZEPASpTo). Общая продолжительность лечения составила 360 доз (12 мес.).

На фоне проводимой терапии нормализация показателей периферической крови отмечена к 1 мес. лечения, симптомы интоксикации купировались к 5 мес.

Рентгенологический КТ-контроль проводился каждые 3 мес. лечения. Отмечалась последовательная положительная динамика в виде значительного рассасывания инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого, уменьшения размеров ВГЛУ слева к 3, 6 и 9 мес. лечения. После 9 мес. лечения КТ-картина стала стабильной: в С₁₋₂ левого легкого определялись единичные мелкие бронхоэктазы, тонкие тяжи по направлению к костальной плевре. Размер кальцината в проекции бронхопульмональной группы был около 4 мм (рис. 2в).

На основании проведенного комплексного обследования и стабилизации КТ-картины принято решение о завершении основного курса лечения.

Диагноз при выписке: ПТК С₁₋₂ левого легкого в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ-. Рекомендовано наблюдение в ПТД по месту жительства.

Катамнез. Ребенок обследован через 1, 2 и 3 года после завершения лечения, рецидива заболевания нет. Получил 4 противорецидивных курса тремя ПТП в комбинации: ZEPto в возрастных дозировках по 3 мес. в условиях санатория. На КТ ОГК через 1, 2 и 3 года отмечается постепенное истончение фиброзных тяжей в С₁₋₂ левого легкого. Через 3 года на КТ ОГК по сравнению с данными на момент выписки отмечается выраженное рассасывание остаточных посттуберкулезных изменений в С₁₋₂ слева: определяется линейный участок пневмофиброза с единичными бронхоэктазами, а также мелкий кальцинат в бронхопульмональной группе ВГЛУ слева (рис. 2г).

Данный пример демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к проведению химиотерапии у детей из очагов инфекции с МЛУ МБТ, которая должна быть ориентирована на конкретного пациента с учетом динамики туберкулезного процесса. Эффективность использования укороченного курса химиотерапии в данном случае подтверждена отсутствием рецидива заболевания в течение 3 лет после завершения лечения.

Заключение

У детей с локальными проявлениями туберкулеза органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции возможно применение укороченных курсов химиотерапии средней продолжительностью 16,0 ± 0,7 мес., проводимой в режиме 5 ПТП / 4 ПТП, что доказано отсутствием рецидива заболевания через 1-3 года после завершения химиотерапии.

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. – С. 8-43.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Персонализированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24-29.
3. Марьяндышев А. О., Кулижская А. И., Химова Е. С., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Преснова С. Э., Курочкина Н. П., Сотников А. С., Лещева Н. А., Васильева И. А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской и Белгородской областях // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 5-10.
4. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В., Эрешов А. Э., Юхименко Н. В., Хохлова Ю. Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 249-253.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., 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, pp. 8-43. (In Russ.)
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yuchimenko N.V., Petrakova I.Yu. Personalized approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 24-29. (In Russ.)
3. Maryandyshev A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Svshnikova O.M., Presnova S.E., Kurochkina N.P., Sotnikov A.S., Lescheva N.A., Vasilyeva I.A. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.)
4. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Ergeshov A.E., Yuchimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu. Chemotherapy of respiratory tuberculosis in children and adolescents: scientific approaches to this problem. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2018, vol. 24, no. 5, pp. 249-253. (In Russ.)
5. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V., Sadovnikova S.S., Viechelli E.A., Khiteva A.Yu. Personalized treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis

5. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Вицелли Е. А., Хитева А. Ю. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 55-63.
6. Сапожникова П. А., Никишова Е. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 8. – С. 44-49.
7. Токтогонова А. А., Кызалакова Ж. Д., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 36-41.
8. Туберкулез органов дыхания у детей: Клинические рекомендации РОФ. – М: Реал Тайм, 2017. – 56 с.
9. Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng A., Liberati A., Magrini N., Middleton P., Mrukowicz J., Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W.Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. – 2004. Jun 19. – Vol. 328 (7454). – P. 1490.
10. Aung K.J.M., Van Deun A., Declercq E., Sarker M.R., Das P.K., Hossain M.A., Rieder H.L. Successful «9-month Bangladesh regimen» for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2014. – № 18. – P. 1188-1194.
11. Balabanova Y., Fiebig L., Ignatyeva O., Riekstina V., Danilovits M., Jaama K., Davidaviciene E., Radiulyte B., Popa C.M., Nikolaewskyy V., Drobniowski F. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72. – P. 850-852.
12. Riya Moodley, Thom as R. Godet on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials // *Eur. Respir. Review*. – 2016. – Vol. 25. – P. 29-35.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. – 104 p. www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/
- in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.)
6. Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perkhin D.V., Maryandyshev A.O. Diagnostics and treatment of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 44-49. (In Russ.)
7. Toktogonova A.A., Kyzalakova Zh.D., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Experience of short-course treatment in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 36-41. (In Russ.)
8. *Tuberkulez organov dykhaniya u detey. Klinicheskie rekomendatsii ROF* [Respiratory tuberculosis in children. Clinical recommendations by the Russian Phthisiologists' Society]. Moscow, Real Time Publ., 2017, 56 p.
9. Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng A., Liberati A., Magrini N., Middleton P., Mrukowicz J., Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W.Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, Jun.19, vol. 328(7454), pp. 1490.
10. Aung K.J.M., Van Deun A., Declercq E., Sarker M.R., Das P.K., Hossain M.A., Rieder H.L. Successful «9-month Bangladesh regimen» for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2014, no. 18, pp. 1188-1194.
11. Balabanova Y., Fiebig L., Ignatyeva O., Riekstina V., Danilovits M., Jaama K., Davidaviciene E., Radiulyte B., Popa C.M., Nikolaewskyy V., Drobniowski F. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? *Thorax*, 2017, vol. 72, pp. 850-852.
12. Riya Moodley, Thom as R. Godet on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur. Respir. Review*, 2016, vol. 25, pp. 29-35.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. 104 p. www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: +7 (499) 785-90-27.

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Юхименко Наталья Валентиновна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9455-5597

Хохлова Юлия Юрьевна

врач младшего детского отделения.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8877-2261

Стерликова Светлана Сергеевна

врач младшего детского отделения.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-27.

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Natalya V. Yukhimenko

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9455-5597

Yulia Yu. Khokhlova

Physician of Junior Children Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8877-2261

Svetlana S. Sterlikova

Physician of Junior Children Department.
Email: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая младшим детским отделением.

E-mail: detstvociit@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5644-0687

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.

Emai: detstvociit@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5644-0687

Поступила 5.02.2020

Submitted as of 5.02.2020



Информативность определения изоферментов аденозиндезаминазы в диагностике туберкулезного плеврита в зависимости от возраста пациентов

М. Е. ДЬЯКОВА¹, Т. Л. ПЕРОВА¹, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА¹, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить диагностическую информативность изоферментов АДА – АДА-1 и АДА-2 – в плевральной жидкости при туберкулезном плеврите в зависимости от возраста пациентов.

Материалы и методы. У 200 больных с плевральным выпотом туберкулезной этиологии и 152 – с плевральным выпотом нетуберкулезной этиологии определяли активность АДА (и ее изоферментов АДА-1 и АДА-2).

Результаты. У пациентов с туберкулезным плевритом активность АДА, АДА-1 и АДА-2 была значимо выше, чем у пациентов с плевритом иной этиологии. Определение активности АДА (более пороговой величины в 30 ед/л) имело чувствительность и специфичность теста 95 и 94% соответственно. Чувствительность определения активности АДА-1 и АДА-2 (более пороговой величины более 20 ед/л) составила 30 и 93% при специфичности 96 и 88% соответственно. Частота выявления активности АДА и АДА-2 выше пороговой величины не зависела от клеточного характера туберкулезного плеврита. Активность АДА-2 имеет ассоциацию с процентным содержанием лимфоцитов плевральной жидкости при туберкулезе.

Влияния возраста на диагностическую информативность АДА и АДА-2 не установлено. Активность АДА-1 слабоположительно коррелировала с возрастом больных.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, аденозиндезаминаза и ее изоферменты, возраст больных

Для цитирования: Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Эсмедляева Д. С., Яблонский П. К. Информативность определения изоферментов аденозиндезаминазы в диагностике туберкулезного плеврита в зависимости от возраста пациентов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 39-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44>

The informative value of adenosine deaminase isoenzymes testing in the diagnosis of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients

M. E. DYAKOVA¹, T. L. PEROVA¹, D. S. ESMEDLYAEVA¹, P. K. YABLONSKIY^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess the diagnostic informative value of ADA isoenzymes – ADA-1 and ADA-2 – in the pleural fluid in case of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients.

Subjects and methods. In 200 patients with pleural effusion of tuberculous etiology and 152 patients with pleural effusion of non-tuberculous etiology, the activity of ADA (and its isoenzymes of ADA-1 and ADA-2) was tested.

Results. In patients with tuberculous pleurisy, the activity of ADA, ADA-1 and ADA-2 was significantly higher than in patients with pleurisy of a different etiology. Tests of ADA activity (above the threshold value of 30 u/L) had sensitivity and specificity of 95 and 94%, respectively. The sensitivity of testing the activity of ADA-1 and ADA-2 (above the threshold value of 20 u/L) was 30 and 93% with the specificity of 96% and 88%, respectively. The frequency of detecting the activity of ADA and ADA-2 above the threshold did not depend on the cellular nature of tuberculous pleurisy. The activity of ADA-2 was associated with the percentage of pleural fluid lymphocytes in the case of tuberculosis.

No influence of age on the diagnostic informative value of ADA and ADA-2 was found out. ADA-1 activity was weakly positively correlated with the age of the patients.

Key words: tuberculous pleurisy, adenosine deaminase and its isoenzymes, age of patients

For citations: Dyakova M.E., Perova T.L., Esmedlyeva D.S., Yablonskiy P.K. The informative value of adenosine deaminase isoenzymes testing in the diagnosis of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 39-44. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44>

Для корреспонденции:

Дьякова Марина Евгеньевна
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Correspondence:

Marina E. Dyakova
Email: marinadyakova@yandex.ru

Определение аденозиндезаминазы (АДА) в плевральном экссудате в качестве теста для диагностики туберкулезного плеврита было разработано и внедрено в клиническую практику в нашей стране доктором О. Т. Титаренко в конце 80-х годов прошлого века [1-3].

Известно, что при разных патологических состояниях изоферменты АДА вносят различный «вклад» в общую активность АДА. Они имеют различное происхождение. Так, по результатам исследований плевральных выпотов в экссудатах при опухолевых заболеваниях, в которых преобладают лимфо-

циты и нейтрофилы, высокую общую активность АДА определяет изофермент АДА-1. В то же время гиперферментемия, развивающаяся за счет изофермента АДА-2, источником которого являются моноциты-макрофаги, свойственна плевритам туберкулезной этиологии. В последние годы АДА-2 считается более информативным маркером для диагностики туберкулезного плеврита, чем общая АДА [8, 9, 13, 18].

Вариабельность характеристик информативности определения АДА в отдельных исследованиях зависела как от принятого в них порогового уровня, обеспечивающего наибольшую чувствительность и специфичность теста, так и от состава больных, включаемых в исследование. В процессе старения человека в иммунной системе происходят определенные изменения. К ним относятся снижение продукции наивных Т-клеток, ограничение репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR), снижение содержания Т-хелперов и слабая активация Т-клеток. Старение также влияет на количество и функции макрофагов [10-12, 16]. Таким образом, можно предположить, что возраст влияет на активность АДА.

Цель исследования: оценить диагностическую информативность изоферментов АДА – АДА-1 и АДА-2 – в плевральной жидкости при туберкулезном плеврите в зависимости от возраста пациентов.

Материалы и методы

Обследовано 352 больных с плевральным выпотом различной этиологии. У 200 больных (Ме возраста – 39 (30-51) лет) был плевральный выпот туберкулезной этиологии (группа ТБ): у 133 – диагноз установлен только на основании клинко-рентгенологических данных, еще у 67 имелась и бактериологическая верификация. У 152 больных (Ме возраста – 60 (46-69) лет) плевральный выпот был нетуберкулезной этиологии (группа НТЭ). В группе НТЭ плевральный выпот был связан: у 69 пациентов – с онкологическим заболеванием (подгруппа ОЗ), у 28 – с пневмонией (подгруппа П), у 25 – с застойной сердечной недостаточностью (подгруппа СН), у 30 больных были другие заболевания (подгруппа ДЗ). В группе НТЭ в 3,3 раза чаще ($p = 0,000004$) возраст пациентов превышал 55 лет. В исследование не включались пациенты, получавшие ранее противотуберкулезную терапию, на фоне которой, согласно полученным ранее данным, нормализуется исходно повышенная активность АДА [2].

Активность АДА и ее изоферментов (АДА-1 и АДА-2) в плевральном выпоте определяли спектрофотометрическим методом G. Giusti. Согласно полученным ранее данным, за пороговый дискриминантный уровень АДА принималось значение, равное 35,0 ед/л [2].

Исследование клеточного состава плеврального выпота производили с окраской по Паппенгейму – Крюкову.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. В случае отклонения от нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили (Q1-Q3). Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий Вилкоксона), их корреляционную зависимость с количественными признаками (критерий Крускала – Уоллеса).

Результаты исследования

У больных группы ТБ, по сравнению с больными группы НТЭ, отмечено значимое увеличение активности АДА за счет повышения активности как АДА-1, так и АДА-2 ($p = 0,000000$ для АДА, АДА-1, АДА-2 между группами) (рис.).

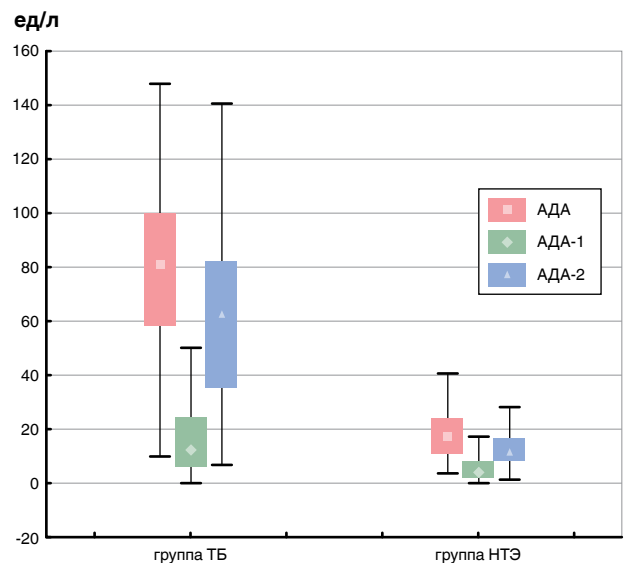


Рис. Активность (ед/л) аденозиндеамины и ее изоферментов в исследуемых группах. Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха

Fig. Activity (u/L) of adenosine deaminase and its isoenzymes in the studied groups. Data are presented as medians and interquartile range

Эта же закономерность сохраняется и при сравнительном анализе активности АДА и ее изоферментов в плевральной жидкости у больных группы ТБ и этиологическими подгруппами из группы НТЭ (табл. 1).

Активность АДА выше порогового уровня (> 35 ед/л) установлена у 190 (95%) из 200 пациентов в группе ТБ и у 9 (6,0%) из 152 – в группе НТЭ. В число ложноположительных вошли больные из подгруппы ОЗ (52,0-110,0 ед/л), подгруппы СН (44,8-63,0 ед/л). Самое высокое значение зафиксировано у пациентов с хроническим лимфолейкозом (109,6-228,0 ед/л). Соответственно, чувствительность теста по определению туберкулезной этиологии составила 95%, специфичность – 94%.

Таблица 1. Активность АДА, АДА-1 и АДА-2 (медианы и межквартильный размах) в группе ТБ и в подгруппах группы НТЭ
Table 1. The activity of ADA, ADA-1 and ADA-2 (medians and interquartile range) in TB group and subgroups of non-TB group

Показатели	Группа Ме (Q1-Q3)	Подгруппы НТЭ Ме (Q1-Q3)				p
	ТБ	ОЗ	П	СН	Д	
	1	2	3	4	5	
АДА, ед/л	81,0 (58,9-100)	17,6 (12,3-23,7)	21,3 (12,8-26,8)	11,7 (7,8-19,2)	15,3 (8,3-21,0)	0,000000 между 1-2; 1-3; 1-4; 1-5
АДА-1, ед/л	12,0 (6,2-24,0)	4,0 (1,75-7,8)	6,7 (2,9-12,8)	1,8 (1,0-4,4)	3,5 (1,3-8,7)	0,000000 между 1-2; 1-4; 1-5 0,001 для 1-3
АДА-2, ед/л	62,5 (35,7-82)	11,9 (9,8-15,0)	12,0 (7,8-17,2)	10,0 (5,8-15,2)	8,8 (5,0-13,2)	0,000000 между 1-2; 1-3; 1-4; 1-5

Примечание: p – уровень различий

Согласно нашим данным, активность АДА-1 и АДА-2 в плевральном выпоте, равная 20,0 ед/л, является оптимальным уровнем для диагностики туберкулезной этиологии плеврита. В группе ТБ активность АДА-1 ниже пороговой (т. е. ложноотрицательный результат) зарегистрирован у 140/200 (7,0%) пациентов. При этом у больных группы НТЭ активность АДА-1 выше пороговой (ложноположительный результат) была у 6/152 (4,0%) больных – с хроническим лимфолейкозом и метастатическим плевритом. Чувствительность определения АДА-1 для диагностики туберкулезной этиологии плеврита составила 30% при специфичности 96%.

Ложноотрицательные результаты активности АДА-2 регистрировались у 14/200 (7%) больных группы ТБ. Ложноположительные результаты отмечены у 18/152 (12%) пациентов группы НТЭ: из подгрупп ОЗ (21,0-26,1 ед/л), СН (23,6-30,6 ед/л) и подгруппы П (22,5-30,8 ед/л). Соответственно, чувствительность АДА-2 составила 93% при специфичности 88%.

Проведенный корреляционный анализ выявил слабые, но значимые отрицательные связи между возрастом и активностью АДА, АДА-2 в объединенной группе больных (табл. 2). При этом в группе ТБ выявлена слабая, но значимая положительная связь между возрастом и активностью АДА-1.

Основываясь на данных исследования Р. С. Korczynski et al. (2019) о взаимосвязи между возрастом пациентов и диагностической точности АДА плевральной жидкости, чувствительность и специфичность теста были определены у больных

Таблица 2. Корреляционные связи между возрастом и активностью АДА и ее изоферментов в объединенной группе больных с плевритом и в группе ТБ (коэффициент корреляции и его значимость)

Table 2. Correlation between age and activity of ADA and its isoenzymes in the united group of patients with pleurisy and TB group (correlation coefficient and its significance)

Пары признаков		Корреляционная связь	
		ТБ + НТЭ	ТБ
возраст	АДА	-0,25 (0,009)	0,2 (0,09)
	АДА-1	-0,18 (0,08)	0,25 (0,038)
	АДА-2	-0,30 (0,002)	0,017 (0,9)

группы ТБ в следующих возрастных промежутках: < 45 или ≥ 45 лет и ≤ 55 или > 55 лет (табл. 3).

Мы не выявили влияния возраста на диагностическую информативность АДА и АДА-2, что согласуется с данными F. Abrao (2014) и P. Korczynski (2019). При этом в исследованиях ряда авторов активность АДА, АДА-2 негативно коррелировала с возрастом пациентов [5, 8, 12]. С одной стороны, отсутствие зависимости активности АДА от возраста в нашей работе, по-видимому, можно объяснить когортой больных (Ме возраста – 39), а в вышеуказанных исследованиях пациенты были старше – Ме > 53. Тем более что мы выявили слабую значимую отрицательную связь возраста с активностью АДА и АДА-2 в объединенной группе больных (Ме возраста – 45,5), что согласуется и с данными P. Korczynski (2019). С другой стороны, получили значимую слабую, но положительную связь возраста с активностью

Таблица 3. Диагностическая эффективность АДА и ее изоферментов в группе ТБ в зависимости от возраста
Table 3. Diagnostic efficacy of ADA and its isoenzymes in TB group with the relevance to the age

Показатели	< 45		≥ 45		< 55		≥ 55	
	ЧВ, %	СФ, %	ЧВ, %	СФ, %	ЧВ, %	СФ, %	ЧВ, %	СФ, %
АДА	95,2	85,7	92,3	92,6	93,1	84,6	100,0	95,2
АДА-1	32,5	85,7	45,5	92,6	35,7	84,6	50,0	95,2
АДА-2	92,5	85,7	95,5	81,5	92,9	76,9	100,0	85,7

Примечание: ЧВ – чувствительность (%) и СФ – специфичность тестов (%)

АДА-1. При этом известно, что определение активности АДА является чувствительным маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-позитивных пациентов даже с очень низким количеством CD4⁺-клеток [10, 17]. Таким образом, точные механизмы ассоциации снижения активности АДА в плевральном выпоте с возрастом еще не выяснены. Тем более что Т-клетки людей пожилого возраста имеют тенденцию продуцировать большее количество внеклеточного аденозина, чем Т-клетки людей младшего возраста [6]. А, как известно, уровень экспрессии АДА-2 моноцитами/макрофагами зависит от концентрации внеклеточного аденозина [17]. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что позитивная направленность корреляций (незначимых) иллюстрирует баланс между снижением количества Т-клеток с возрастом и ростом экспрессии ими аденозина.

При проведении корреляционного анализа между активностью АДА, ее изоферментов и клеточным составом плеврального выпота выявлены ассоциации:

- между активностью АДА-1 и процентом нейтрофилов ($r = 0,45; p = 0,006$);
- между активностью АДА-2 и процентом лимфоцитов ($r = 0,44; p = 0,007$);
- между активностью АДА-2 и процентом моноцитов ($r = -0,52; p = 0,009$).

А. V. Zavialov et al. (2010) показали, что АДА-2 стимулирует пролиферацию CD4⁺-клеток, что косвенно иллюстрирует полученная нами ассоциация между активностью АДА-2 и процентом лимфоцитов.

Следует отметить, что от клеточного характера туберкулезного выпота зависела активность только АДА-1 (табл. 4).

Частота выявления активности АДА и АДА-2 выше пороговой величины в нашем исследовании не зависела от клеточного состава туберкулезного плеврита, что не согласуется с исследованиями ряда авторов. В работах А. Е. Zemlin et al. (2009) и J. Porcel et al. (2010) показано, что активность АДА значимо выше у пациентов с нейтрофильным характером туберкулезного выпота. При этом у нас активность АДА-1 у больных с нейтрофильным характером туберкулезного плеврита в 100% случаев определялась выше пороговой величины. Нейтрофилы – один из источников АДА-1, что и подтверждается выявленной ассоциацией активности АДА-1 с процентом нейтрофилов. Хотя некоторые исследователи считают это утверждение недоказан-

Таблица 4. Частота (%) выявления активности АДА и ее изоферментов выше пороговой величины при разном клеточном составе плеврального выпота
Table 4. Frequency (%) of detection of the activity of ADA and its isozymes above the threshold with different cellular nature of pleural effusion

Показатели	Частота выше пороговой величины (%)			
	лф в пв		нф в пв	
	> 50%	< 50%	> 50%	< 50%
АДА	87,1	100	100	86,7
АДА-1	20,7	87,5*($p = 0,0005$)	100	14,3*($p = 0,00001$)
АДА-2	96,6	87,5	87,5	96,4

Примечание: * – отличия значимы, уровень значимости приведен в скобках; пв – плевральный выпот, нейтрофилы (нф), лимфоциты (лф)

ным, так как источником АДА-1 могут быть различные клетки [12, 15].

Заключение

В нашем исследовании у пациентов с плевральным выпотом туберкулезной этиологии активность АДА, АДА-1 и АДА-2 была значимо выше, чем с нетуберкулезной этиологией. Выявлена высокая диагностическая информативность определения активности АДА – чувствительность и специфичность теста 95 и 94% соответственно. При этом диагностическая информативность определения изоферментов АДА была ниже, чем определение общей АДА, что не согласуется с исследованиями ряда авторов [4, 7, 14], в которых чувствительность и специфичность АДА-2 была незначимо выше, чем активность общей АДА. Данных по изучению диагностической информативности АДА-1 мы не нашли.

Выводы

1. Определение изолированной активности изоферментов АДА-1 и АДА-2, по сравнению с определением общей активности АДА, не несет дополнительной диагностической информативности.
2. Активность АДА и АДА-2 не зависит от возраста пациентов, в то время как АДА-1 имеет слабовыраженную положительную корреляцию с возрастом исследуемых.
3. Активность АДА-2 проявляет ассоциацию с процентным содержанием лимфоцитов в плевральной жидкости при туберкулезе плевры.

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. Титаренко О. Т., Солдатова Н. В., Умаров А. М., Перова Т. Л. Дифференциально-диагностические возможности определения аденозиндеаминазы в плевральном выпоте // Клиническая медицина. – 1995. – № 1. – С. 41-42.
2. Титаренко О. Т., Эсмедьяева Д. С., Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Попов М. Ю. Гамма-интерферон и аденозиндеаминазы в диагностике туберкулезного плеврита // Пробл. туб. – 2008. – № 12. – С. 27-30.
3. Титаренко О. Т., Эсмедьяева Д. С., Перова Т. Л., Алексеева Н. П., Дьякова М. Е., Попов М. Ю. Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулезного плеврита // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 1. – С. 46-49.
4. Ferreiro L., Esther San Jose E., Valdes L. Tuberculous pleural effusion // Arch. Bronconeumol. – 2014. – Vol. 50, № 10. – P. 435-443.
5. Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 3126-3135.
6. Hesdorffer C. S., Malchinkhuu E., Biragyn A., Mabrouk O. S., Kennedy R. T., Madara K., Taub D. D., Longo D. L., Schwatz J. B., Ferrucci L., Goetzi E. J. Distinctive immunoregulatory effects of adenosine on T cells of older humans // FASEB J. – 2012. – Vol. 26. – P. 1301-1310. doi: 10.1096/fj.11-197046.
7. Jose M. Porcel Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis // Ann. Transl. Med. – 2016. – Vol. 4, № 15. – P. 282-289. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
8. Keng L.-T., Shu C.-C., Chen J. Y.-P., Liang S.-K., Lin C.-K., Chang L.-Y., Wang J. Y., Yu C. J., Lee L. N. Evaluating pleural ADA, ADA-2, IFN- γ and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy // J. Infect. – 2013. – Vol. 67. – P. 294-302. doi: 10.1016/j.jinf.2013.05.009.
9. Kim C. H., Lee J., Lee J., Cliff J. M., Toulza F., Smith S., Yoo S. S., Lee S. Y., Cha S. I., Park J. Y., Dockrell H. M. Mycobacterial load affects adenosine deaminase 2 levels of tuberculous pleural effusion // J. Infect. – 2015. – Vol. 71, № 4. – P. 488-491. doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.015.
10. Korczynski P., Klimiuk J., Safianowska A., Krenke R. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion // Tuberculosis. – 2019. – Vol. 114. – P. 24-29. doi: 10.1016/j.tube.2018.11.004.
11. Linehan E., Fitzgerald D. C. Ageing and the immune system: focus on macrophages // Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp). – 2015. – Vol. 5. – P. 14-24. doi: 10.1556/EUJMI-D-14-00035.
12. Michot J.-M., Madec Y., Bulifon S., Thorette-Tcherniak C., Fortineau N., Noel N., Lambotte O., El Jahiri Y., Delacour H., Deffraissy J. F., Blanc F. X. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 84. – P. 215-220. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.007.
13. Peter-Rodrigues E., Jimenez D. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in diagnosis of tuberculous pleuritis // Cur. Opin. Pulmon. Med. – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 259-266. doi: 10.1097/00063198-200007000-00002.
14. Porcel J. M. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritic // Ann. Transl. Med. – 2016. – Vol. 4, № 15. – P. 282-291. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
15. Porcel J. M., Esquerda A., Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients // Eur. J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 21. – P. 419-423. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.011.
16. Salam N., Rane S., Das R., Faulkner M., Gund R., Kandpal U., Lewis V., Mattoo H., Prabhu S., Ranganathan V., Durdik J., George A., Rath S., Bal V. T cell ageing: effects of age on development, survival & function // Indian J. Med. Res. – 2013. – Vol. 138. – P. 595-608.
17. Zavialov A. V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A. V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // J. Leukocyte Biol. – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 279-290.
18. Zemlin A. E., Burgess L. J., Carstens M. E. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 214-220.
1. Titarenko O.T., Soldatova N.V., Umarov A.M., Perova T.L. Differential diagnostic opportunities for adenosine deaminase testing in pleural effusion. *Klinicheskaya Meditsina*, 1995, no. 1, pp. 41-42. (In Russ.)
2. Titarenko O.T., Esmedlyayeva D.S., Dyakova M.E., Perova T.L., Popov M.Yu. Gamma interferon and adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Probl. Tub.*, 2008, no. 12, pp. 27-30. (In Russ.)
3. Titarenko O.T., Esmedlyayeva D.S., Perova T.L., Alekseeva N.P., Dyakova M.E., Popov M.Yu. Comparative value of biochemical markers of cellular immunity in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2010, no. 1, pp. 46-49. (In Russ.)
4. Ferreiro L., Esther San Jose E., Valdes L. Tuberculous pleural effusion. *Arch. Bronconeumol.*, 2014, vol. 50, no. 10, pp. 435-443.
5. Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2014, vol. 7, no. 10, pp. 3126-3135.
6. Hesdorffer C.S., Malchinkhuu E., Biragyn A., Mabrouk O.S., Kennedy R.T., Madara K., Taub D.D., Longo D.L., Schwatz J.B., Ferrucci L., Goetzi E.J. Distinctive immunoregulatory effects of adenosine on T cells of older humans. *FASEB J.*, 2012, vol. 26, pp. 1301-1310. doi: 10.1096/fj.11-197046.
7. Jose M. Porcel Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 15, pp. 282-289. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
8. Keng L.T., Shu C.C., Chen J.Y.P., Liang S.K., Lin C.K., Chang L.Y., Wang J.Y., Yu C.J., Lee L.N. Evaluating pleural ADA, ADA-2, IFN- γ and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy. *J. Infect.*, 2013, vol. 67, pp. 294-302. doi: 10.1016/j.jinf.2013.05.009.
9. Kim C.H., Lee J., Lee J., Cliff J.M., Toulza F., Smith S., Yoo S.S., Lee S.Y., Cha S.I., Park J.Y., Dockrell H.M. Mycobacterial load affects adenosine deaminase 2 levels of tuberculous pleural effusion. *J. Infect.*, 2015, vol. 71, no. 4, pp. 488-491. doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.015.
10. Korczynski P., Klimiuk J., Safianowska A., Krenke R. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion. *Tuberculosis*, 2019, vol. 114, pp. 24-29. doi: 10.1016/j.tube.2018.11.004.
11. Linehan E., Fitzgerald D.C. Ageing and the immune system: focus on macrophages. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*, 2015, vol. 5, pp. 14-24. doi: 10.1556/EUJMI-D-14-00035.
12. Michot J.-M., Madec Y., Bulifon S., Thorette-Tcherniak C., Fortineau N., Noel N., Lambotte O., El Jahiri Y., Delacour H., Deffraissy J.F., Blanc F.X. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016, vol. 84, pp. 215-220. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.007.
13. Peter-Rodrigues E., Jimenez D. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in diagnosis of tuberculous pleuritis. *Cur. Opin. Pulmon. Med.*, 2000, vol. 6, no. 4, pp. 259-266. doi: 10.1097/00063198-200007000-00002.
14. Porcel J.M. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritic. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 15, pp. 282-291. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
15. Porcel J.M., Esquerda A., Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur. J. Intern. Med.*, 2010, vol. 21, pp. 419-423. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.011.
16. Salam N., Rane S., Das R., Faulkner M., Gund R., Kandpal U., Lewis V., Mattoo H., Prabhu S., Ranganathan V., Durdik J., George A., Rath S., Bal V. T cell ageing: effects of age on development, survival & function. *Indian J. Med. Res.*, 2013, vol. 138, pp. 595-608.
17. Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J. Leukocyte Biol.*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 279-290.
18. Zemlin A.E., Burgess L.J., Carstens M.E. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2009, vol. 13, no. 2, pp. 214-220.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.
Тел.: 8 (812) 297-86-03.

Дьякова Марина Евгеньевна
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: marinadyakova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

Перова Татьяна Леонидовна
научный сотрудник.
E-mail: tanyaphome@yandex.ru

Эсмедляева Диляра Салиевна
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: diljara-e@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

Яблонский Петр Казимирович
доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (812) 579-25-54.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,
32, Polytechnicheskaya St.,
St. Petersburg, 194064.
Phone: +7 (812) 297-86-03.

Marina E. Dyakova
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: marinadyakova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

Tatiana L. Perova
Researcher.
Email: tanyaphome@yandex.ru

Dilyara S. Esmedlyaeva
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: diljara-e@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

Petr K. Yablonskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (812) 579-25-54.
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Поступила 18.01.2020

Submitted as of 18.01.2020



Эффективность применения стандартных режимов химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания

Е. Ф. ЛУГИНОВА, О. И. ГУРЬЕВА, Д. А. НИКОЛАЕВА

ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"», г. Якутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность стандартных режимов химиотерапии при лечении детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания (ТОД).

Материалы и методы. На лечении находилось 272 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет с впервые выявленным ТОД.

Результаты. Применение стандартных режимов химиотерапии ТОД у детей позволило достичь излечения туберкулеза у 264/272 (97,1%) детей и подростков в возрасте 0-17 лет, 8/272 (2,9%) для этого пришлось использовать еще и хирургическое лечение.

Ключевые слова: туберкулез, дети, химиотерапия

Для цитирования: Лугинова Е. Ф., Гурьева О. И., Николаева Д. А. Эффективность применения стандартных режимов химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 45-50. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-45-50>

Efficacy of standard chemotherapy regimens in children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis

E. F. LUGINOVA, O. I. GURIEVA, D. A. NIKOLAEVA

Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess the efficacy of standard chemotherapy regimens in the treatment of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis.

Subjects and methods. 272 children aged 0 to 17 years old with newly diagnosed respiratory tuberculosis were on treatment.

Results. Treatment of children suffering from respiratory tuberculosis with standard chemotherapy regimens made it possible to achieve cure of tuberculosis in 264/272 (97.1%) children and adolescents aged 0-17 years old, 8/272 (2.9%) underwent surgery additionally to chemotherapy.

Key words: tuberculosis, children, chemotherapy

For citations: Luginova E.F., Gurieva O.I., Nikolaeva D.A. Efficacy of standard chemotherapy regimens in children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 45-50. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-45-50>

Для корреспонденции:

Лугинова Евдокия Федоровна
E-mail: luginovaef@mail.ru

Correspondence:

Evdokiya F. Luginova
Email: luginovaef@mail.ru

Химиотерапия является основным методом лечения туберкулеза у детей. Широко обсуждается вопрос сокращения сроков химиотерапии у детей с ограниченными процессами, а увеличение доли выявления пациентов с туберкулезом, вызванным микобактериями туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью (ЛУ), вызывает сомнения в эффективности применения стандартных режимов химиотерапии (РХТ) [1, 4, 7, 8].

Цель исследования: оценить эффективность стандартных РХТ и сроки лечения детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания (ТОД).

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 272 ребенка и подростка в возрасте от 0 до 17 лет с впервые выявленным ТОД. Все пациенты получали лечение в условиях круглосуточного стационара в ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр

"Фтизиатрия"» в 2013-2017 гг. По возрастному составу 272 пациента имели следующее распределение: 0-2 года – 40 (14,7%) детей, 3-6 лет – 88 (32,4%), 7-14 лет – 79 (29,0%), 15-17 лет – 65 (23,9%).

Пациентам проведены: общеклинические, рентгенологические и лабораторные методы; бактериологические исследования мокроты и/или смывов из ротоглотки; тесты на ЛУ МБТ до, после и в процессе лечения в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 50 от 13.02.2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» [5], «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей» [6]. При выполнении и интерпретации результатов иммунологических кожных тестов учитывались опубликованные данные [2, 3].

Выбор РХТ осуществлялся на основании данных анамнеза (спектр ЛУ МБТ у источника инфекции), характера течения туберкулеза на момент выявле-

ния, возраста пациента. I РХТ получили 23 (8,4%) ребенка с бактериовыделением без ЛУ МБТ. II РХТ назначен 3 (1,1%) пациентам с ЛУ МБТ к изониазиду. Подавляющее большинство больных получили III РХТ – 195 (71,1%), это дети с ограниченным не осложненным туберкулезом без бактериовыделения и без риска наличия множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ. Детям с установленной МЛУ МБТ и из контактов с больными, выделяющими МЛУ МБТ, назначался IV РХТ – 50 (18,4%), 1 (0,4%) ребенок с туберкулезом и наличием широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ получал V режим.

Во время лечения пациенты представлялись на врачебную комиссию для решения вопроса о продолжении интенсивной фазы лечения или о переводе на фазу продолжения. Эффективность лечения оценивалась по критериям: купирование интоксикационной и респираторной симптоматики, снижение реакции на иммунологические кожные тесты на туберкулез, прекращение бактериовыделения, рентгенологическая положительная динамика, закрытие полостей распада.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы Excel. Различия между группами определяли по критерию χ^2 Пирсона, считали их статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Контакт с больным туберкулезом установлен у 169/272 (62,1%) детей. Из них у 149/169 (88,2%) детей у источника инфекции выявлено бактериовыделение: у 61/149 (40,9%) с ЛУ МБТ (МЛУ/МБТ – у 51/61 (83,6%); монорезистентность МБТ – у 7/61 (11,5%); полирезистентность МБТ – у 3/61 (4,9%).

В структуре клинических форм туберкулеза (табл. 1) у детей 0-6 лет регистрировали только первичные формы туберкулеза (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – ТВГЛУ, первичный туберкулезный комплекс – ПТК), а у детей 7-14 лет выявляли как первичные (ТВГЛУ и ПТК),

так и вторичные формы туберкулеза (очаговый, инфильтративный, диссеминированный, единичные случаи туберкулем и казеозной пневмонии). У подростков чаще диагностировали инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) и очаговый туберкулез легких (ОТЛ), $p = 0,001$.

Туберкулез в фазе инфильтрации выявлен у 126 (46,3%) пациентов, в фазе обсеменения – у 68 (25,0%), в фазе уплотнения и начавшейся кальцинации – у 46 (16,9%), в фазе распада – у 32 (11,8%) детей, в том числе у 2/32 (6,3%) детей в возрасте 0-2 лет, у 8/32 (25,0%) – 7-14 лет и у 22/32 (68,7%) – 15-17 лет.

У 30 (22,7%) из 132 детей с ТВГЛУ и у 6 (9,2%) из 65 с ПТК в легких выявлялись единичные специфические очаги лимфогенного отсева. Множественные очаги лимфогенной диссеминации были у 4/132 (3%) детей с ТВГЛУ и у 2/65 (3,1) – с ПТК. Очаги бронхогенной диссеминации при ТВГЛУ отмечены у 3/132 (2,3%), при ПТК – у 2/65 (3,1%) пациентов в возрасте 7-14 лет. Бронхолегочное поражение регистрировалось у 11 пациентов, в том числе по 4 случая среди детей 0-2 и 3-6 лет, 3 – у детей 7-14 лет. ТВГЛУ у 4/132 (3,0%) и ПТК у 5/65 (7,7%) больных 3-6 и 7-14 лет осложнились экссудативным плевритом. Экссудативный плеврит наблюдался также у 2 больных 15-17 лет с ИТЛ и ПТК.

При поступлении в стационар у 96/272 (35,3%) больных отмечены различные проявления заболевания в виде интоксикационных и респираторных симптомов и их сочетания. Во всех возрастных группах преобладала интоксикационная симптоматика: у детей 0-2 лет – в 22,5%, 3-6 лет – в 6,8%, 7-14 – в 21,5%, 15-17 – в 27,7% случаев. Респираторная симптоматика отмечена у детей 0-2 лет в 15%, 3-6 лет – в 1,1%, 7-14 – в 15,2%, 15-17 – в 23,1% случаев. Сочетание интоксикационной и респираторной симптоматики чаще обнаружено у пациентов 15-17 лет (18,4%) и 0-2 лет (12,5%).

У 39/272 (14,3%) детей выявлено бактериовыделение, у 23/39 (59,0%) из них МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью, у 16/39 (41,0%) – с ЛУ. При этом у 1/16 (6,2%) пациента выявлены монорезистентные МБТ, у 2/16 (12,5%) – поли-

Таблица 1. Структура клинических форм туберкулеза, n (%)

Table 1. Structure of clinical forms of tuberculosis, n (%)

Клиническая форма туберкулеза	Всего пациентов	Возраст			
		0-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет
ВГЛУ	132 (48,5)	30 (75,0)	56 (63,6)	42 (53,2)	4 (6,2)
ПТК	65 (23,9)	10 (25,0)	32 (36,4)	21 (26,5)	2 (3,1)
ОТЛ	29 (10,7)	0	0	6 (7,6)	23 (35,4)
ИТЛ	36 (13,2)	0	0	8 (10,1)	28 (43,1)
ДТЛ	7 (2,6)	0	0	1 (1,3)	6 (9,2)
Туберкулема	1 (0,4)	0	0	0	1 (1,5)
Казеозная пневмония	2 (0,7)	0	0	1 (1,3)	1 (1,5)
Итого	272 (100)	40 (100)	88 (100)	79 (100)	65 (100)

резистентные МБТ, у 13/16 (81,3%) – МЛУ МБТ. Среди пациентов, выделявших МЛУ/ШЛУ МБТ, подавляющее большинство составили подростки – 10/13 (76,9%).

Существенных отличий в характере реакций на иммунологические кожные тесты при поступлении пациентов в стационар не было. Положительную реакцию имели: 264/272 (97,1%) ребенка – на пробу Манту с 2 ТЕ (ПМ), 262/272 (96%) ребенка – на тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Сомнительные реакции выявлены в 5 (1,8%) и 2 (0,7%), отрицательные – в 3 (1,1%) и 8 (2,9%) случаях на ПМ и АТР соответственно.

Средний размер инфильтрата на ПМ с 2 ТЕ у детей 0-2 лет составил $12,8 \pm 0,4$ мм, на АТР – $13,9 \pm 0,6$ мм, у детей 3-6 лет – соответственно $13,6 \pm 0,4$ и $15,3 \pm 0,6$ мм, 7-14 лет – $14,4 \pm 0,5$ и $17,1 \pm 0,7$ мм, 15-17 лет – $13,3 \pm 0,6$ и $16,8 \pm 0,7$ мм.

Длительность лечения варьировала от 6 до 18 мес. в зависимости от РХТ. Прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) был ежедневным, контролируемым весь период лечения. В интенсивной фазе химиотерапии клинико-лабораторные признаки непереносимости ПТП наблюдались у 32/272 (11,8%) пациентов, в фазе продолжения – у 15/272 (5,5%). В подавляющем большинстве случаев препарат-«виновник» отменялся, а для сохранения достаточного количества ПТП в схему лечения включали другой препарат. Наиболее часто клинико-лабораторные признаки непереносимости отмечены на рифампицин, пипразинамид и фторхинолоны. Но, несмотря на это, у всех 272 пациентов удалось завершить химиотерапию в полном объеме и достигнуть излечения туберкулеза. Сроки наступления положительной клинико-рентгенологической динамики заболевания были различными и зависели от многих факторов.

Сроки купирования клинических проявлений туберкулеза имели отличия в зависимости от возраста пациентов (табл. 2). Исчезновение интоксикационных, респираторных симптомов, а также их сочетания наступало в более поздние сроки у детей старшего возраста.

Через 2 мес. химиотерапии в возрастных группах пациентов 0-2 и 3-6 лет симптомы интоксикации купированы в 89,2 и 86,5% случаев соответственно, че-

рез 3 мес. – у всех пациентов этих возрастов. Среди детей 7-14 и 15-17 лет через 2 мес. лечения симптомы интоксикации исчезли у 85,6 и 73,3% пациентов, через 3 мес. – еще у 12,9 и 13,1% детей, а к 4-му мес. лечения – у всех пациентов 7-14 и 15-17 лет.

Респираторные симптомы через 2 мес. лечения купированы у всех детей 0-2 и 3-6 лет, а среди пациентов 7-14 и 15-17 лет – в 87,4 и 82,3% случаев соответственно, на 3-й мес. – у всех больных.

Замедленная положительная динамика наблюдалась у детей при сочетании интоксикационной и респираторной симптоматики, что имело место у 5 (12,5%) детей в возрасте 0-3 лет, у 2 (2,2%) – 3-6 лет, 8 (19,1%) – 7-14 лет и 12 (18,4%) подростков 15-17 лет. Полное купирование этих симптомов у подавляющего большинства (96,5%) детей всех возрастных групп произошло на 4-м мес. лечения.

В табл. 3 представлены результаты реакции на ПМ с 2 ТЕ и тест с АТР до и после химиотерапии. Численность детей с отрицательной и сомнительной реакцией на ПМ с 2 ТЕ значительно не изменилась и наблюдалась в единичных случаях. После лечения статистически значительно увеличилось число детей со слабоположительной и среднеинтенсивной реакцией ($p < 0,05$) и, соответственно, статистически значительно снизилась численность детей с выраженной (со 121 (45,8%) до 82 (30,6%), $p < 0,01$) и особенно гиперергической реакцией (с 82 (31,1%) до 12 (4,5%), $p < 0,01$) среди всех детей с положительной реакцией на ПМ.

В результате лечения число детей, отрицательно и положительно реагирующих на пробу с АТР, незначимо изменилось в сторону увеличения и уменьшения соответственно. При анализе разновидностей положительной реакции установлено, что значительно возросло число детей со слабо и умеренно выраженной реакцией на пробу с АТР, а с гиперергической реакцией снизилось со 164 (62,7%) до 54 (21%) ($p < 0,01$). Сохранение гиперергической реакции на пробу с АТР несколько чаще отмечено у детей с первичными формами туберкулеза, так из 54 детей, у которых сохранялась гиперергия, 20 (37,0%) были дети с ТВГЛУ, 14 (25,9%) – с ПТК.

Прекращение бактериовыделения на 1-м мес. лечения наступило у 23 (58,9%) из 39 пациентов, имевших бактериовыделение, на 2-м мес. – еще у 11/39

Таблица 2. Средний срок купирования клинических проявлений заболевания у детей в разных возрастных группах (в днях)

Table 2. The median time for clinical manifestations relief in children from different age groups (days)

Симптомы	Сроки купирования, дни (95%-ный ДИ)			
	0-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет
Интоксикационный	46,7 (45,3-48,1)	42,9 (38,5-47,5)	49,2 (44,8-53,6)	55,6 (51,0-60,2)
Респираторный	30,5 (17,9-43,1)	36,1 (33,9-38,3)	41,7 (34,5-48,9)	57,5 (49,9-65,1)
Сочетание интоксикационной и респираторной симптоматики	51,2 (46,4-56,0)	50,5 (37,9-63,1)	53,1 (46,3-59,9)	60,0 (54,8-65,2)

Таблица 3. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ и теста с АТР до и после лечения (n = 272)**Table 3. Results of Mantoux test with 2TU and the test with tuberculous recombinant allergen before and after the treatment (n=272)**

Реакция	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	P_{χ^2}
Проба Манту с 2 ТЕ			
Отрицательная	3 (1,1)	2 (0,7)	0,65
Сомнительная	5 (1,8)	2 (0,7)	0,25
Положительная, в т.ч.:	264 (97,1)	268 (98,5)	0,24
слабоположительная	7 (2,7)	18 (6,7)	0,02
среднеинтенсивная	54 (20,4)	156 (58,2)	0,001
выраженная	121 (45,8)	82 (30,6)	0,001
гиперергическая	82 (31,1)	12 (4,5)	0,001
Проба с АТР			
Отрицательная	8 (3)	14 (5,1)	0,19
Сомнительная	2 (0,7)	0	0,15
Положительная, в т.ч.:	262 (96,3)	258 (94,9)	0,4
слабовыраженная	3 (1,1)	20 (7,7)	0,001
умеренно выраженная	31 (11,8)	117 (45,3)	0,001
выраженная	64 (24,4)	67 (26)	0,68
гиперергическая	164 (62,7)	54 (21)	0,001

(28,2%), на 3-4-м мес. – еще у 3/39 (7,7%). В сроки 5 мес. и более бактериовыделение прекратилось у 2/39 (5,1%) пациентов, которые имели МЛУ/ШЛУ МБТ. У детей с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ в подавляющем большинстве (69,5%) случаев прекращение бактериовыделения наступило на 1-м мес. химиотерапии, у ребенка с монорезистентностью – на 1-м мес. лечения, у 2 пациентов с полирезистентностью МБТ – на 1-м и 2-м мес. химиотерапии.

Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание очаговых теней и участков инфильтрации в легких, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов – ВГЛУ) наблюдалась через 2-3 мес. химиотерапии у 144/272 (52,9%) пациентов, через 3-4 мес. – еще у 92/272 (33,8%), через 5 мес. и более – у 36/272 (13,2%) пациентов.

Кальцинаты во ВГЛУ сформировались у 99/132 (75,0%) пациентов (табл. 4). У детей в возрасте 0-2 лет кальцинация чаще всего происходила в одной группе ВГЛУ – 11/24 (45,8%), кальцинация

в 1-й группе ВГЛУ чаще встречалась у детей в возрасте 0-2 лет по сравнению с другими возрастными группами. У детей других возрастов чаще всего встречалась кальцинация в 2 группах ВГЛУ. Формирование кальцинатов в 3 группах ВГЛУ и более чаще регистрировалось у детей младшей возрастной группы: 5/24 (20,8%) в 0-2 года, 6/43 (14,0%) в 3-6 лет, 3/29 (10,3%) в 7-14 лет и отсутствовало у детей 15-17 лет.

Изменения в легочной ткани рассосались и уплотнились у 139/181 (76,8%) больных, а фиброз и кальцинация отмечены у 42/181 (23,2%) пациентов. Фиброз и кальцинация изменений в легочной ткани наиболее были характерны для детей старших возрастных групп – 7-14 и 15-17 лет (17,2 и 45,2%), чем для детей 0-2 и 3-6 лет (5,3 и 7,1%).

Закрытие полостей распада достигнуто на 2-м мес. лечения у 10/32 (31,2%) пациентов, на 3-м – у 9/32 (28,1%), на 4-м – у 5/32 (15,6%). Прооперированы для излечения каверн – 8/32 (25,0%) пациентов, 7 из них имели МЛУ МБТ, 1 – ШЛУ МБТ.

Таблица 4. Наличие кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах у пациентов с ТВГЛУ к концу лечения, n (%)**Table 4. The presence of calcification in chest lymph nodes in the patients with chest lymph nodes tuberculosis by the end of treatment, n (%)**

Показатель	n	0-2 года (n = 30), абс. (%)	3-6 лет (n = 56), абс. (%)	7-14 лет (n = 42), абс. (%)	15-17 лет (n = 4), абс. (%)	p
Кальцинаты	есть	99	24 (80,0)	43 (76,8)	29 (69,0)	0,485
	нет	33	6 (20,0)	13 (23,2)	13 (31,0)	
Количество групп ВГЛУ с кальцинатами	1	31	11 (45,8)	11 (25,7)	8 (27,5)	0,355
	2	54	8 (33,3)	26 (60,5)	18 (62,1)	0,036
	3	8	4 (16,7)	2 (4,6)	2 (7,0)	0,107
	4	4	1 (4,2)	3 (6,9)	0	0,326
	5 и более	2	0	1 (2,3)	1 (3,4)	0,735

Закключение

Применение стандартных РХТ ТОД позволило достичь излечения туберкулеза у 264/272 (97,1%) детей и подростков в возрасте 0-17 лет, 8/272 (2,9%) для этого пришлось использовать еще и хирургическое лечение.

У 39/272 (14,3%) детей выявлено бактериовыделение, у 16/39 (41,0%) – МБТ имели разную ЛУ, из них 13/16 (81,3%) – МЛУ МБТ. Прекращение бактериовыделения уже на 1-м мес. лечения наступило у 23 (58,9%) из 39 пациентов, имевших бактериовыделение, у остальных – в сроки 2-4 мес., только у 2/39 (5,1%) пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ потребовалось более 5 мес.

До начала лечения положительную реакцию на ПМ с 2 ТЕ имели 264/272 (97,1%) ребенка, на пробу с АТР – 262/272 (96%) ребенка.

После лечения статистически значимо снизилась численность детей с выраженной (со 121 (45,8%) до 82 (30,6%), $p < 0,01$) и особенно гиперергической реакцией (с 82 (31,1%) до 12 (4,5%), $p < 0,01$) среди детей с положительной реакцией на ПМ. Также снизилась частота гиперергической реакции (со 164 (62,7%) до 54 (21%), $p < 0,01$) на пробу с АТР.

У 99 (75%) детей из 132 с ТВГЛУ к концу химиотерапии сформировались кальцинаты во ВГЛУ, чаще они формировались сразу в двух группах лимфатических узлов 54/99 (54,5%).

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. Ароян А. Р., Леонтьев Е. С., Мордык А. В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 10. – С. 20-22.
2. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез: Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
3. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
4. Лозовская М. Э. и др. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий // Туб. и болезни легких. – 2019. – № 9. – С. 22-27.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 50 от 13.02.2004 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. – М., 2014. – 27 с.
7. Chiang S. S. et al. Barriers to the treatment of childhood tuberculous infection and tuberculosis disease: a qualitative study // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 154-160.
8. Graham S. M., Grzemska M., Gie R. P. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 3-8.

REFERENCES

1. Aroyan A.R., Leontiev E.S., Mordyk A.V. Changes to approaches to chemotherapy in the children of tender age over a 30-year period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 10, pp. 20-22. (In Russ.)
2. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
3. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
4. Lozovskaya M.E. et al. Specific features of the clinical course and chemotherapy of tuberculosis in children exposed to tuberculosis with different drug resistance patterns. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 9, pp. 22-27. (In Russ.)
5. Edict no. 50 by RF MoH as of 13.02.2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. (In Russ.)
6. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya u detey*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children]. Moscow, 2014, 27 p.
7. Chiang S.S. et al. Barriers to the treatment of childhood tuberculous infection and tuberculosis disease: a qualitative study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 2, pp. 154-160.
8. Graham S.M., Grzemska M., Gie R.P. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 3-8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"»,
677005, Республика Саха (Якутия), г. Якутск,
ул. Петра Алексеева, д. 93.

Лугинова Евдокия Федоровна

кандидат медицинских наук,
заместитель директора по детству.
Тел.: 8 (4112) 40-38-93.
E-mail: luginovaef@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Practical Phthisiology Center,
93, Petr Alekseev St., Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia),
677005.

Evdokiya F. Luginova

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Pediatric Patients.
Phone: +7 (4112) 40-38-93.
Email: luginovaef@mail.ru

Гурьева Ольга Ивановна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
для больных туберкулезом детей № 2.

Тел.: 8 (4112) 40-38-41.

E-mail: gurievaoi@tub.ykt.ru

Olga I. Gurieva

Candidate of Medical Sciences,

Head of Children Tuberculosis Department no. 2.

Phone: +7 (4112) 40-38-41.

Email: gurievaoi@tub.ykt.ru

Николаева Дора Анатольевна

заведующая отделением для больных туберкулезом
детей № 1.

Тел.: 8 (4112) 40-38-36.

E-mail: nikolaevada@tub.ykt.ru

Dora A. Nikolaeva

Head of Pediatric Tuberculosis

Department no.1.

Phone: +7 (4112) 40-38-36.

Email: nikolaevada@tub.ykt.ru

Поступила 11.01.2020

Submitted as of 11.01.2020



Возможности ультразвуковой диагностики повреждения легких при SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19): случай из практики

Г. В. НЕКЛЮДОВА^{1,2}, А. В. ЧЕРНЯК^{2,3}, Н. А. ЦАРЕВА^{1,2}, С. Н. АВДЕЕВ^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д. Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение, в котором у больной с COVID-19 продемонстрированы результаты ультразвукового исследования легких в острый период развития болезни и в ранний период выздоровления.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование легких, поражение легких, SARS-CoV-2, COVID-19

Для цитирования: Неклюдова Г. В., Черняк А. В., Царева Н. А., Авдеев С. Н. Возможности ультразвуковой диагностики повреждения легких при SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19): случай из практики // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 51-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-51-56>

Opportunities of ultrasound diagnostics of lung injury in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a clinical case

G. V. NEKLYUDOVA^{1,2}, A. V. CHERNYAK^{2,3}, N. A. TSAREVA^{1,2}, S. N. AVDEEV^{1,2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

³D. D. Pletnev Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case demonstrating the results of the lungs ultrasound examination in the COVID-19 patient during the acute period of the disease and early recovery period.

Key words: ultrasound examination of the lungs, lung injury, SARS-CoV-2, COVID-19

For citations: Neklyudova G.V., Chernyak A.V., Tsareva N.A., Avdeev S.N. Opportunities of ultrasound diagnostics of lung injury in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a clinical case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 51-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-51-56>

Для корреспонденции:

Неклюдова Галина Васильевна
E-mail: Nekludova_gala@mail.ru

Correspondence:

Galina V. Neklyudova
Email: Nekludova_gala@mail.ru

У большинства больных COVID-19 заболевание протекает в легкой форме, но около 20% больных имеют тяжелую или крайне тяжелую форму течения [2], при которой возникает вирусная пневмония, характеризующаяся диффузным альвеолярным повреждением, что может привести к развитию острой гипоксемической дыхательной недостаточности [4, 19]. Золотым стандартом выявления структурных изменений в паренхиме легких является компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), но и другие методы имидж-диагностики могут быть полезны при оценке легочного повреждения. Накопленный на сегодняшний день опыт демонстрирует, что у больных с COVID-ассоциированным повреждением легких отмечаются характерные изменения при ультразвуковом исследовании (УЗИ) легких.

Происходит накопление знаний не только об острой фазе течения болезни, но и о периоде выздоровления, о возможных последствиях перенесенной

SARS-CoV-2-инфекции. Представляем клинический случай, демонстрирующий возможности УЗИ легких у больной, перенесшей COVID-ассоциированную пневмонию.

Клиническое наблюдение

Больная Н. 56 лет заболела 23.05.2020 г., когда появились насморк и повышение температуры тела до 37,6°C. На следующий день температура тела поднялась до 39°C. 25.05.2020 г. методом полимеразной цепной реакции получен положительный результат на РНК SARS-CoV-2 мазков из носоглотки и ротоглотки. В этот же день выполнена КТ ОГК, при которой не обнаружено патологических изменений в легочной ткани. Была инициирована противовирусная терапия, однако самочувствие больной прогрессивно ухудшалось. При повторной КТ ОГК от 28.05.2020 г. выявлена двусторонняя пневмония с объемом поражения легочной

ткани более 25%. В этот же день больная поступила в ГБУ «ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗ города Москвы» с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, выраженную слабость, недомогание, насморк, одышку при минимальной физической нагрузке, сухой кашель. Больная нормального телосложения. Насыщение крови кислородом (SpO_2) составило 90% при дыхании комнатным воздухом ($\text{FiO}_2 = 21\%$). По шкале NEWS состояние больной оценено в 4 балла. Среди сопутствующих заболеваний отмечена гипертоническая болезнь II ст.

Из изменений лабораторных показателей выявлены лейкоцитопения ($2,9 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитопения ($0,94 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня ферритина до 923 нг/мл, С-реактивного белка до 27,1 мг/л, прокальцитонина до 0,31 нг/мл, фибриногена до 5,5 г/л. Концентрация D-димера составила 258 нг/мл.

При электрокардиографии острой очаговой патологии не выявлено, интервал QTc – 359 мс.

При эхокардиографии: полости сердца не дилатированы, систолическая функция левого желудочка удовлетворительная, отмечалось нарушение диастолической функции левого желудочка по типу «замедленной релаксации». Выявлены митральная регургитация 1-й ст. и трикуспидальная регургитация 1-й ст. Расчетное значение систолического давления в легочной артерии составило 28 мм рт. ст. Систолическая функция правого желудочка не была снижена (систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) составила 24 мм). При дуплексном сканировании вен нижних конечностей тромбоза не выявлено.

31.05.2020 г. выполнено УЗИ легких. Протокол исследования включал сканирование 14 зон легочной поверхности [16]: 2 передние, 2 латеральные и 3 задние зоны сканирования для каждого легкого. В каждой исследуемой области проводилась оценка выраженности нарушения воздушности легочной ткани по следующему алгоритму: 0 – нормальная аэрация легочной ткани (А-линии или не более 2 В-линий), 1 – умеренные нарушения аэрации (множественные отдельно расположенные В-линии), 2 – выраженные нарушения аэрации (сливающиеся В-линии вплоть до формирования УЗ-признака «белого легкого», возможно наличие мелких субплевральных консолидатов), 3 – консолидация (“tissue-like pattern”) [17]. Затем проводился подсчет общей суммы баллов для легких в целом. У больной Н. изменения воздушности легочной ткани той или иной степени выраженности выявлены во всех сканированных зонах. Наиболее выраженные изменения обнаружены в боковых и задних областях, где определялся выраженный интерстициальный синдром в виде множественных сливающихся В-линий, определялись мелкие (менее 10 мм) и пролонгированные субплевральные консолидаты, неровная, прерывистая плевральная линия, местами утолщенная, в задних средних зонах сканирования с обеих сторон визуализировались

более крупные участки консолидации со слабо выраженной воздушной бронхограммой (рис. 1), в консолидатах регистрировался слабо выраженный кровоток. Общий УЗ-балл нарушения воздушности легочной ткани составил 25 (максимально возможный УЗ-балл нарушения воздушности легочной ткани при сканировании 14 зон равен 42).

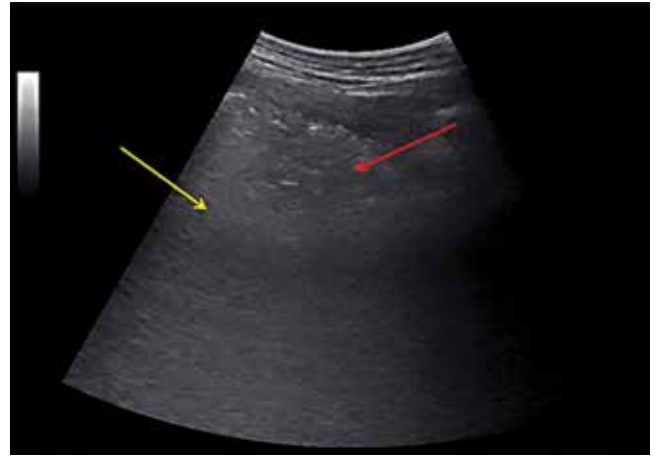


Рис. 1. Участок консолидации (красная стрелка) на фоне выраженного интерстициального синдрома, проявляющегося сливающимися В-линиями (желтая стрелка)

Fig. 1. Area of consolidation (the red arrow) against the background of pronounced interstitial syndrome manifested by merging B-lines (the yellow arrow)

03.06.2020 г. выполнена контрольная КТ ОГК, при которой выявлены множественные участки «матового стекла» в периферических и центральных зонах обоих легких, фокусы ретикулярных изменений, участки уплотнения междолькового интерстиция в средних и нижних отделах (рис. 2). Степень выраженности изменений легочной ткани оценена

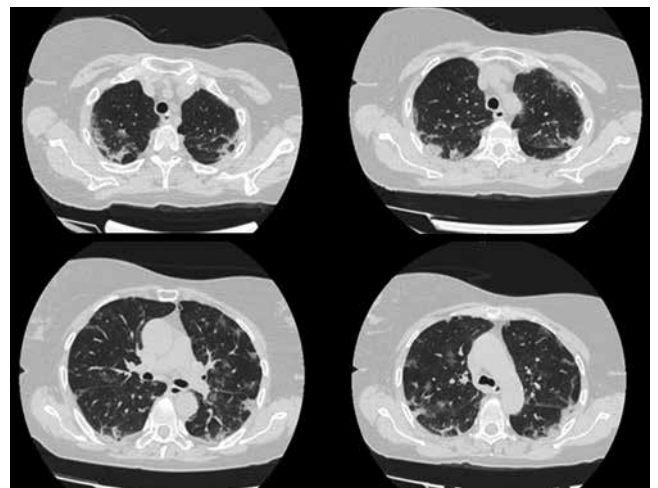


Рис. 2. ВРКТ: множественные участки изменения структуры легочной ткани

Fig. 2. High resolution computed tomography: multiple changes in the lung tissue structure

как КТ-3 (объем поражения легочной паренхимы составил 50-55%).

На фоне проводимой терапии 05.06.2020 г. состояние больной улучшилось. Температура тела нормализовалась и составила 36,7°C, SpO₂ = 96% при FiO₂ = 21%. По шкале NEWS состояние больной было оценено в 0 баллов.

08.06.2020 г. проведена очередная КТ ОГК, при которой выявлена положительная динамика, степень выраженности изменений легочной ткани оценена как КТ-2 (объем поражения легочной паренхимы составил 25-50%). В этот же день пациентка была выписана из стационара.

17.07.2020 г. выполнено контрольное УЗИ легких по вышеописанной методике. Общий УЗ-балл нарушения воздушности легочной ткани составил 8, определялись зоны с нормальной аэрацией легочной ткани и с умеренно выраженным интерстициальным синдромом (более 2 отдельно расположенных В-линий в сканируемой зоне) и единичные мелкие субплевральные консолидаты (рис. 3, 4). Наибольшие изменения выявлены в средних, нижнезадних и латеральных зонах сканирования.

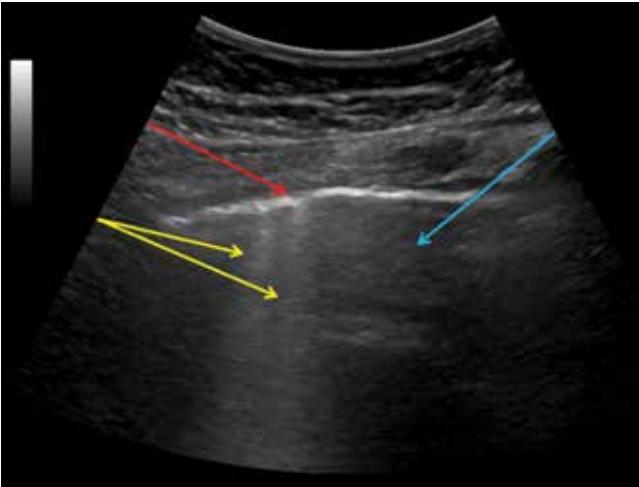


Рис. 3. Две В-линии (желтые стрелки), локально определяемый волнистый ход плевральной линии (красная стрелка), неизменный участок легочной ткани (голубая стрелка)

Fig. 3. Two B-lines (yellow arrows), locally visualized wavy course of the pleural line (the red arrow), unchanged area of lung tissue (the blue arrow)

Также проведено комплексное функциональное исследование внешнего дыхания согласно российским и международным критериям их выполнения [5, 7, 18], которое включало форсированную спирометрию, бодиплетизмографию, измерение диффузионной способности легких (ДСЛ), выполненное на приборе MasterScreen (Viasys Healthcare, Германия).

Результаты комплексного функционального исследования внешнего дыхания представлены в перечне.

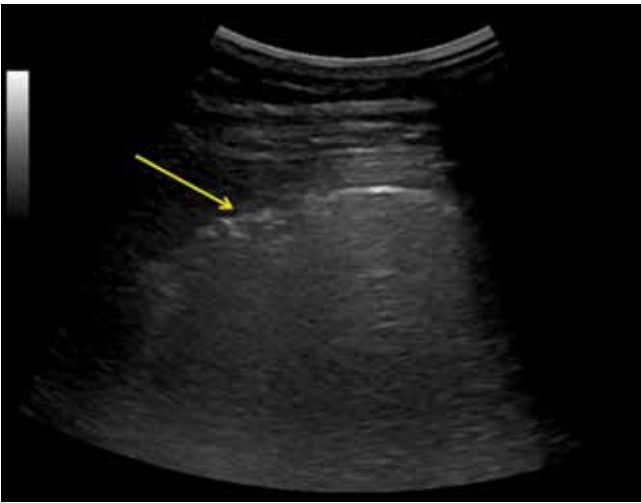


Рис. 4. Субплевральный консолидат малого размера и локально определяемый нерегулярный ход плевральной линии (желтая стрелка)

Fig. 4. Minor subpleural consolidate and locally visualized pleural line irregularity (the yellow arrow)

Перечень. Показатели комплексного функционального исследования внешнего дыхания больной Н.

List. Rates of the comprehensive pulmonary function test of Patient N.

Показатель	Значения
ФЖЕЛ, %долж.	102,1
ОФВ ₁ , %долж.	91,0
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	75,3
ВГО, %долж.	119,2
ОЕЛ, %долж.	108,0
ООЛ, %долж.	131,6
ООЛ/ОЕЛ, %долж.	118,1
Евд, %долж.	102,3
DL _{CO, КОРР} , %долж.	60,4
DL _{CO} /V _{A, КОРР} , %долж.	71,0

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ВГО – внутригрудной объем газа, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, Евд – емкость вдоха, DL_{CO, КОРР} – диффузионная способность легких, скорректированная по гемоглобину, V_A – альвеолярный объем

Как видно из перечня, среди всех параметров, характеризующих вентиляционную функцию легких, у больной Н. отмечалось изменение лишь газотранспортной функции легких, при этом снижен как показатель ДСЛ (DL_{CO}), так и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (DL_{CO}/V_A), эти изменения были легкой степени выраженности.

Закключение

Морфологические изменения, которые могут происходить в легких при SARS-CoV-2-инфекции,

характеризуются диффузным альвеолярным повреждением, альвеолярным отеком, формированием гиалиновых мембран, кровоизлиянием, смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией, последующей организацией экссудата и отложением рыхлого внеклеточного матрикса, фибропролиферацией [12, 21, 22]. Несомненно, эти нарушения находят отражение в изменении функциональных показателей, характеризующих вентиляционную и газотранспортную функции легких. По понятным причинам провести анализ нарушения функции легких в острый период болезни не представляется возможным. Методом выбора для диагностики повреждения легких является КТ ОГК, но, учитывая лучевую нагрузку, высокую стоимость и большой поток больных в период пандемии, этот метод имеет ограничения в период выздоровления. Поэтому актуальным стало применение ультразвукового метода для оценки выраженности структурных изменений легочной паренхимы в динамике. Доказана хорошая сопоставимость результатов УЗИ легких с данными КТ ОГК [14]. В представленном клиническом случае в остром периоде развития болезни значимые изменения при КТ ОГК сопровождались значительным снижением воздушности легочной ткани по данным УЗИ.

Известно, что у больных, перенесших вирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV или MERS-CoV, нарушение легочной функции и снижение переносимости физической нагрузки продолжались от нескольких месяцев до нескольких лет. Наиболее часто выявляемой функциональной аномалией являлось нарушение ДСЛ [9, 10, 13, 15].

Результаты исследований [1, 3, 11] показали, что у больных, перенесших поражение легких, вызванное SARS-CoV-2, наиболее часто (в 47-56% случаев) определялось нарушение га-

зотранспортной функции легких, причем отмечалось достоверное отличие частоты и выраженности нарушения ДСЛ в зависимости от тяжести перенесенного заболевания. Так, в исследовании Mo X. et al. [11] показано, что при тяжелой пневмонии снижение DL_{CO} менее 80% от должного значения выявлено в 84% случаев.

В представленном клиническом примере также обнаружено изменение газотранспортной функции легких, а именно снижение DL_{CO} и DL_{CO}/V_A , при этом статические легочные объемы были не изменены. То есть наличие в период выздоровления функциональных изменений предполагает структурные изменения легочной паренхимы: сохраняются альвеолярные изменения, повреждения аэрогематического барьера, при этом нельзя исключить изменения кровотока и наличие микротромбов в легочных капиллярах [4, 8].

При оценке фиброзных изменений легких в 2005 г. у больных, перенесших SARS-CoV-ассоциированную пневмонию, динамические изменения DL_{CO} показали большую чувствительность по сравнению с КТ ОГК [20]. Другие исследования [6], результаты которых опубликованы в 2018 г., показали, что при интерстициальных изменениях легких определяется значимая корреляционная связь между выраженностью интерстициального синдрома, выявленного при УЗИ легких, и ДСЛ.

В приведенном клиническом наблюдении в период выздоровления при УЗИ легких уменьшившиеся, но еще сохраняющиеся изменения воздушности легочной паренхимы сочетались с легкой степенью снижения ДСЛ при нормальных значениях показателей спирометрии и бодиплетизмографии. Таким образом, наряду с исследованием ДСЛ, УЗИ легких, вероятно, может отражать остаточные изменения легочной паренхимы.

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. Зайцев А. А., Савушкина О. И., Черняк А. В., Кулагина И. Ц., Крюков Е. В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. - 2020. - № 1. - С. 78-81.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 7.0 (03.06.2020). URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>.
3. Савушкина О. И., Черняк А. В., Крюков Е. В., Кулагина И. Ц., Самсонова М. В., Калманова Е. Н., Зыков К. А. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 // Медицинский алфавит. - 2020. - № 25. - С. 7-12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>.
4. Самсонова М. В., Михалева Л. М., Зайратьянц О. В., Варясин В. В., Быканова А. В., Мишнев О. Д., Березовский Ю. С., Тишкевич О. А., Гомзикова Е. А., Черняев А. Л., Хованская Т. Н. Патология легких при COVID-19 в Москве // Архив патологии. - 2020. - Т. 82, № 3. - С. 32-40. doi:10.17116/patol20208204132.

REFERENCES

1. Zaytsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.Ts., Kryukov E.V. Clinical and functional characteristics of patients who were ill with new coronavirus infection COVID-19. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2020, no. 1, pp. 78-81. (In Russ.)
2. *Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii*. [Prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Provisional guidelines of the Russian Ministry of Health]. Version no. 7 as of 03.06.2020. Available: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>.
3. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V., Kulagina I.Ts., Samsonova M.V., Kalmanova E.N., Zykov K.A. Functional disorders of the respiratory system during the early recovery period after COVID-19. *Meditsinsky Alfavit*. 2020, no. 25, pp. 7-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>.
4. Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Zayratyants O.V., Varyasin V.V., Bykanova A.V., Mishnev O.D., Berezovskiy Yu.S., Tishkevich O.A., Gomzikova E.A., Chernyaev A.L., Khovanskaya T.N. Lung pathology in

5. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-23.
6. Asano M., Watanabe H., Sato K., Okuda Y., Sakamoto Sh., Hasegawa Y., Sudo K., Takeda M., Sano M., Kibira S., Ito H. Validity of ultrasound lung comets for assessment of the severity of interstitial pneumonia // J. Ultrasound. Med. – 2018. – № 37. – P. 1523-1531. doi:10.1002/jum.14497.
7. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C. P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D. C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O. F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry 2019 Update an Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 200, № 8. – P. e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
8. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen Ch., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // Respir. Res. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 163. doi:10.1186/s12931-020-01429-6.
9. Hui D. S., Joynt G. M., Wong K. T., Gomersall C. D., Li T. S., Antonio G., Ko F. W., Chan M. C., Chan D. P., Tong M. W., Rainer T. H., Ahuja A. T., Cockram C. S., Sung J. J. Y. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors // Thorax. – 2005. – № 60. – P. 401-409.
10. Hui D. S., Wong K. T., Ko F. W., Tam L. S., Chan D. P., Woo J., Sung J. J. Y. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors // Chest. – 2005. – № 128. – P. 2247-2261.
11. Mo X., Jian W., Su Z., Chen M., Peng H., Peng P., Lei Ch., Chen R., Zhong N., Li Sh. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge // Eur. Respir. J. – 2020. – № 55. – P. 2001217 [https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020].
12. Monteiro R. A. A., de Oliveira E. P., Saldiva P. H. N. Histological-ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID-19 // Intens. Care Med. DOI: 10.1007/s00134-020-06125-z.
13. Ngai J. C., Ko F. W., Ng S. S., To K.-W., Tong M., Hui D. S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status // Respirology. – 2010. – № 15. – P. 543-550.
14. Nouvenne A., Zani M. D., Milanese G., Parise A., Baciarello M., Bignami E. G., Odone A., Sverzellati N., Meschi T., Ticinesi A. Lung ultrasound in COVID-19 pneumonia: correlations with chest CT on hospital admission // Respiration. – 2020. – Vol. 99, № 7. – P. 617-624. doi:10.1159/000509223.
15. Park W. B., Jun K. I., Kim G., Choi J.-Ph., Rhee J.-Y., Cheon Sh., Lee Ch. H., Park J.-S., Kim Y., Joh J.-S., Chin B. S., Choe P. G., Bang J. H., Park S.-W., Kim N. J., Lim D.-G., Kim Y.-S., Oh M.-D., Shin H.-Sh. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in Middle East respiratory syndrome // J. Korean. Med. Sci. – 2018. – № 33. – P. e169.
16. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., Buonsenso D., Perrone T., Briganti D. F., Perlini S., Torri E., Mariani A., Mossolani E. E., Tursi F., Mento F., Demi L. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. Journal of ultrasound in medicine // Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. – March 2020. DOI: 10.1002/jum.15285.
17. Volpicelli G., Lamorte A., Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic // Intens. Care Med. – 2020. – № 46. – P. 1445-1448. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06048-9.
18. Wanger J., Clausen J. L., Coates A., Pedersen O. F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C. P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M. R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 511-522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
19. Wölfel R., Corman V. M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M. A., Niemeyer D., Jones T. C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // Nature. – 2020. – № 581 (7809). – P. 465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
20. Xie L., Liu Y., Xiao Y., Tian Q., Fan B., Zhao H., Chen W. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge // Chest. – 2005. – № 127. – P. 2119-2124.
21. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang Ch., Liu Sh., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai Ch., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.-Sh. COVID-19 in Moscow. *Arkiv Patologii*, 2020, vol. 82, no. 3, pp. 32-40. (In Russ.) doi:10.17116/patol20208204132.
5. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal clinical recommendations of the Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*, 2014, no. 6, pp. 11-23. (In Russ.)
6. Asano M., Watanabe H., Sato K., Okuda Y., Sakamoto Sh., Hasegawa Y., Sudo K., Takeda M., Sano M., Kibira S., Ito H. Validity of ultrasound lung comets for assessment of the severity of interstitial pneumonia. *J. Ultrasound. Med.*, 2018, no. 37, pp. 1523-1531. doi:10.1002/jum.14497.
7. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C. P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry 2019 Update an Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 8, pp. e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
8. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen Ch., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.*, 2020, vol. 21, no. 1, pp. 163. doi:10.1186/s12931-020-01429-6.
9. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T., Gomersall C.D., Li T.S., Antonio G., Ko F.W., Chan M.C., Chan D.P., Tong M.W., Rainer T.H., Ahuja A.T., Cockram C.S., Sung J.J.Y. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*, 2005, no. 60, pp. 401-409.
10. Hui D.S., Wong K.T., Ko F.W., Tam L.S., Chan D.P., Woo J., Sung J.J.Y. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*, 2005, no. 128, pp. 2247-2261.
11. Mo X., Jian W., Su Z., Chen M., Peng H., Peng P., Lei Ch., Chen R., Zhong N., Li Sh. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.*, 2020, no. 55, pp. 2001217. [https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020].
12. Monteiro R.A.A., de Oliveira E.P., Saldiva P.H.N. Histological-ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID 19. *Intens. Care Med.*, doi: 10.1007/s00134-020-06125-z.
13. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S., To K.-W., Tong M., Hui D.S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*, 2010, no. 15, pp. 543-550.
14. Nouvenne A., Zani M.D., Milanese G., Parise A., Baciarello M., Bignami E.G., Odone A., Sverzellati N., Meschi T., Ticinesi A. Lung ultrasound in COVID-19 pneumonia: correlations with chest CT on hospital admission. *Respiration*, 2020, vol. 99, no. 7, pp. 617-624. doi:10.1159/000509223.
15. Park W.B., Jun K.I., Kim G., Choi J.Ph., Rhee J.Y., Cheon Sh., Lee Ch.H., Park J.S., Kim Y., Joh J.S., Chin B.S., Choe P.G., Bang J.H., Park S.W., Kim N.J., Lim D.G., Kim Y.S., Oh M.D., Shin H.Sh. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in Middle East respiratory syndrome. *J. Korean. Med. Sci.*, 2018, no. 33, pp. e169.
16. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., Buonsenso D., Perrone T., Briganti D.F., Perlini S., Torri E., Mariani A., Mossolani E.E., Tursi F., Mento F., Demi L. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *Journal of ultrasound in medicine. Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. March 2020. doi: 10.1002/jum.15285.
17. Volpicelli G., Lamorte A., Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID 19 pandemic. *Intens. Care Med.*, 2020, no. 46, pp. 1445-1448. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06048-9.
18. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 3, pp. 511-522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
19. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020, no. 581 (7809), pp. 465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
20. Xie L., Liu Y., Xiao Y., Tian Q., Fan B., Zhao H., Chen W. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*, 2005, no. 127, pp. 2119-2124.
21. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang Ch., Liu Sh., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai Ch., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.-Sh.

Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - № 8. - P. 420-422.

22. Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Zh., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu Sh., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* - 2020. - № 395. - P. 1054-1062.

Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, no. 8, pp. 420-422.

22. Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Zh., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu Sh., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, no. 395, pp. 1054-1062.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научно-исследовательский институт
пульмонологии» Федерального медико-биологического
агентства России,
115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28.

Неклюдова Галина Васильевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории функциональных и ультразвуковых методов
исследования.

E-mail: Nekludova_gala@mail.ru

SPIN-код: 8956-9125

AuthorID: 394036

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>

Черняк Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией
функциональных и ультразвуковых методов исследования.

E-mail: achi2000@mail.ru

SPIN-код: 9328-6440

AuthorID: 687383

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Царева Наталья Анатольевна

кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией
интенсивной терапии и дыхательной недостаточности.

E-mail: n_tsareva@mail.ru

SPIN-код: 7722-8596

AuthorID: 967612

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>

Авдеев Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, главный пульмонолог МЗ РФ,
руководитель клинического отдела.

E-mail: serg_avdeev@list.ru

SPIN-код: 1645-5524

AuthorID: 194984

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Pulmonology Research Institute by the Federal Medical
Biological Agency,
28, Orekhovy Bld.,
Moscow, 115682.*

Galina V. Neklyudova

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Functional
and Ultrasound Examination Methods.

Email: Nekludova_gala@mail.ru

SPIN-code: 8956-9125

AuthorID: 394036

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>

Aleksandr V. Chernyak

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
for Functional and Ultrasound Examination Methods.

Email: achi2000@mail.ru

SPIN-code: 9328-6440

AuthorID: 687383

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Natalya A. Tsareva

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
for Intensive Therapy and Respiratory Failure.

Email: n_tsareva@mail.ru

SPIN-code: 7722-8596

AuthorID: 967612

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>

Sergey N. Avdeev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of the Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist,
Head of Clinical Department.

Email: serg_avdeev@list.ru

SPIN-code: 1645-5524

AuthorID: 194984

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Поступила 8.10.2020

Submitted as of 8.10.2020



Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D

О. В. ВЕЛИКАЯ, Л. В. ВАСИЛЬЕВА, С. А. НЕДОМОЛКИНА, С. В. НЕДОМОЛКИН

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены сведения из 56 источников литературы, касающихся функций витамина D в организме человека, механизмах его действия и взаимосвязи между заболеваниями легких и уровнем витамина D в крови. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови связан с нарушением функции легких, ростом воспалительных, инфекционных или неопластических заболеваний. Результаты ряда исследований позволяют считать витамин D не только маркером разного течения бронхолегочных заболеваний, но и терапевтической мишенью при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких при поддержании иммунной системы и противoinфекционной защиты.

Ключевые слова: бронхолегочные заболевания, витамин D

Для цитирования: Великая О. В., Васильева Л. В., Недомолкина С. А., Недомолкин С. В. Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 57-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64>

Correlation between bronchopulmonary diseases and vitamin D level

O. V. VELIKAYA, L. V. VASILIEVA, S. A. NEDOMOLKINA, S. V. NEDOMOLKIN

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

ABSTRACT

The review presents data from 56 publications about functions of vitamin D in the human body, the mechanisms of its action and the relationship between lung diseases and the level of vitamin D in the blood. Low serum vitamin D levels are associated with impaired lung function and an increase in inflammatory, infectious, or neoplastic diseases. The results of numerous studies allow considering vitamin D not only a marker of different courses of bronchopulmonary diseases but also as a therapeutic target in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease while maintaining the immune system and anti-infectious protection.

Key words: bronchopulmonary diseases, vitamin D

For citations: Velikaya O.V., Vasilieva L.V., Nedomolkina S.A., Nedomolkin S.V. Correlation between bronchopulmonary diseases and vitamin D level. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 57-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64>

Для корреспонденции:

Великая Ольга Викторовна
E-mail: vgma-velikaya@yandex.ru

Correspondence:

Olga V. Velikaya
Email: vgma-velikaya@yandex.ru

В 1849 г. британский врач С. J. В. Williams описал применение рыбьего жира при лечении туберкулеза [56]. В течение 170 лет были обнаружены многочисленные функции витамина D, и в настоящее время продолжает изучаться его роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Дефицит витамина D наиболее часто встречается в промышленно развитых странах, в которых также отмечается рост заболеваний бронхолегочной системы. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови связан с нарушением функции легких, ростом воспалительных, инфекционных или неопластических заболеваний [3, 9, 16, 17].

В последние годы стало известно, что витамин D в дополнение к классической функции в гомеостазе кальциево-фосфорного обмена еще и регулирует различные процессы и системы, включая воспаление и иммунитет. В исследованиях выявлено, что витамин D влияет на функцию воспалительных и структурных клеток, включая дендритные клетки, лимфоциты, моноциты и эпителиальные клетки. Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в моноцитах, макрофагах, мышечных клетках. С момента открытия VDR в различных клетках иммунной системы, таких как В- и Т-лимфоциты, появились

многочисленные сообщения об иммуномодулирующей активности витамина D: влиянии на активность и пролиферацию Т-хелперов, дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки, подавление продукции Th1-ассоциированных цитокинов и стимуляцию выработки Th2-ассоциированных цитокинов [14, 24]. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность [31]. Существуют убедительные данные, что под действием 1,25(ОН)₂D₃, активной формы витамина D, моноциты и макрофаги секретируют пептиды с мощным антибиотическим эффектом [4, 8, 30].

Механизм действия витамина D. Клеточные исследования показали, что витамин D стимулирует активность различных защитных и иммунных клеток, включая моноциты, макрофаги, лимфоциты и эпителиальные клетки.

Классики педиатрии предполагали, что дефицит витамина D связан со снижением иммунитета. Так, А. Ф. Тур подчеркивал, что рахит и инфекции, в частности туберкулезная, идут рука об руку [10]. В дальнейших исследованиях показано, что низкие сывороточные концентрации витамина D у больных рахитом и туберкулезом коррелировали со снижением фагоцитарной активности макрофагов,

витамин D стали рассматривать как гормон с pleiotropic функциями, значение которого выходило за пределы борьбы с рахитом и остеопорозом [10, 24]. Антимикробная активность макрофагов против *M. tuberculosis* повышалась в присутствии 25-(ОН)D₃ (провитамин D). Микобактериальная активация toll-подобного рецептора-2 (TLR-2) приводила к повышенной экспрессии рецептора витамина D, что способствовало увеличению конверсии 25-(ОН)D₃ в 1,25-(ОН)2D₃ и последующей экспрессии антимикробного пептида кателицидина через VDR [10, 24, 35].

Показано, что 1,25-(ОН)2D₃ участвует в поддержании гомеостаза В-клеток путем ингибирования пролиферации и индукции апоптоза активированных В-клеток. 1,25-(ОН)2D₃ ингибирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и В-клетки памяти [25]. Эти механизмы могут участвовать в патогенезе ряда заболеваний, связанных с функциональным состоянием В-лимфоцитов, в частности в патогенезе системной красной волчанки (СКВ). Низкий уровень витамина D выявлен у пациентов с СКВ, сахарным диабетом 1-го типа, ревматоидным артритом, аутоиммунным тиреоидитом [24, 32].

Хорошо известна функция витамина D в адаптивной иммунной системе, его способность модулировать пролиферацию и функцию Т-лимфоцитов. Биологически активный 1,25-(ОН)2D₃ ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и влияет на экспрессию цитокинов [25]. Витамин D может влиять на лимфоциты через дифференцировку регуляторных Т-клеток, его активная форма (1,25-(ОН)2D₃) также влияет на иммунный ответ путем модулирования функции дендритных клеток. Регуляторные Т-клетки, по-видимому, активируются витамином D с изменением баланса Th1/Th2 в сторону Th2. При бронхиальной астме и ряде внелегочных заболеваний, таких как аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, связанных с повышенной активацией Th2-клеток, выявлен гиповитаминоз D [25, 39].

Эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют ферменты метаболизма витамина D и способны превращать 25-(ОН)D₃, предшественника витамина, в активную форму 1,25-(ОН)2D₃ [25, 43]. Они являются важным источником 1,2-(ОН)2D₃, который индуцирует экспрессию кателицидина или CD14-клетками врожденной иммунной системы. Преобразованный эпителиальными клетками дыхательных путей 1,25-(ОН)2D₃ способен изменить воспалительный профиль после вирусной инфекции, блокируя продукцию хемокина и цитокинов при сохранении противовирусной активности. Поскольку эпителиальные клетки являются основными мишенями респираторных патогенов, а кателицин обладает антибактериальной и противовирусной активностью, сезонное снижение витамин-D-зависимой эпителиальной за-

щиты респираторного тракта может способствовать увеличению числа инфекций нижних дыхательных путей в зимний период [44].

Витамин D оказывает мощное воздействие на легочную ткань и иммунитет через воспалительные, регенераторные механизмы. Хотя знания о прямых механических связях между витамином D и заболеваниями легких ограничены, имеется ряд эпидемиологических и экспериментальных данных, которые подчеркивают актуальность этой связи.

Витамин D и бронхиальная астма. Связь между уровнем витамина D и бронхиальной астмой изучается уже много лет. Дефицит витамина D рассматривался как одна из причин увеличения распространенности астмы в последние десятилетия [12, 13, 41]. Недавние клинические исследования показали, что фармакологическая коррекция уровня витамина D связана с лучшей функцией легких, меньшей гиперреактивностью дыхательных путей и улучшенным глюкокортикоидным ответом [2, 26, 51, 52]. Более низкие уровни витамина D связаны с увеличением потребности в ингаляционных кортикостероидах как у детей, так и у взрослых [17, 36]. Недостаточность витамина часто встречалась у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести и была связана с более высокими шансами тяжелого обострения и увеличением частоты госпитализаций [2, 17, 20, 28, 37]. Назначение содержащего витамин D препарата детям с различной степенью тяжести бронхиальной астмы на фоне базисной противовоспалительной терапии способствовало снижению синтеза интерлейкинов-13 и -17, которые участвуют в патогенезе аллергии [2]. Эпидемиологические исследования также показали, что уровень витамина D важен как для беременной женщины, так и для плода [18]. Показано, что витамин D играет важную роль в развитии иммунной системы новорожденного [10, 15]. В отличие от этого, существуют данные о том, что у детей, чьи матери имели высокий уровень витамина D во время беременности, был повышенный риск экземы и астмы. Предполагается, что момент времени добавления витамина D определяет восприимчивость к атопическому заболеванию [41]. В эксперименте доказано, что витамин D является необходимым фактором для развития легких, формирования их правильной структуры и нормального функционирования. У VRD-нокаутных или витамин-D-дефицитных мышей выявляли уменьшение размеров легких, изменение структуры легких, расширение динамического сопротивления дыхательных путей и снижение синтеза поверхностно-активных веществ бронхиальными и альвеолярными клетками [25].

Основные механизмы влияния витамина D на патогенез бронхиальной астмы продолжают изучаться. У пациентов с установленным диагнозом «бронхиальная астма», имеющих два генотипа риска развития этого заболевания – TtAabbFF и TtAaBbFF, получены достоверно более низкие показатели

уровня витамина D в сыворотке крови по сравнению с другими генотипами по VDR-гену [11].

Витамин D может защищать от развития респираторных инфекций, которые являются триггером для ухудшения состояния при бронхиальной астме [8, 53]. Витамин D может также модулировать функцию различных иммунных клеток [16]. Применение витамина D потенциально способно преодолеть плохую чувствительность глюкокортикоидных рецепторов к действию глюкокортикостероидов при тяжелом течении астмы путем регуляции продукции IL-10 CD4⁺ Т-клетками [16]. Клиническую эффективность применения витамина D при бронхиальной астме связывают со снижением экспрессии (NO)-синтазы, фермента, образующего оксид азота, с подавлением синтеза матриксных металлопротеиназ MMP-9 и ADAM путем блокирования факторов их транскрипции. Также отмечают подавление PDGF-индуцированного фосфорилирования онкосупрессорного протеина ретинобластомы, ингибирующего преждевременную клеточную пролиферацию и подавление фосфорилирования серин/треонин-протеинкиназы Chk1, фермента, участвующего в регуляции клеточного цикла. Эти же ферменты принимают участие в ремоделировании клеточных структур в дыхательных путях, что наблюдается при тяжелом течении астмы [25]. Перечисленные эффекты применения витамина D приводят к торможению пролиферации гладкой мускулатуры в стенках бронхов и препятствуют их утолщению [16, 24, 25, 28].

Витамин D и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В последнее время активно изучается взаимосвязь ХОБЛ и концентрации витамина D. Данные наблюдательных исследований определили уровни витамина D у пациентов с ХОБЛ. Метаанализ 21 исследования ($n = 11\,993$) выявил, что дефицит витамина D сочетался с повышенным риском ХОБЛ [8]. Дефицит витамина D был связан с повышением риска ХОБЛ почти в 2 раза, а тяжелого течения ХОБЛ – в 3 раза. У 33-77% пациентов с ХОБЛ зафиксировано снижение уровня витамина D ниже целевых значений [45]. Метаанализ 5 исследований продемонстрировал, что уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ был достоверно ниже, чем у здоровых [8]. Выявлено наличие зависимости между степенью обструкции у пациентов с ХОБЛ и уровнем витамина D: чем ниже ОФВ₁ и больше его ежегодное снижение, тем меньше был и уровень витамина D [1, 48].

Дефицит витамина D при ХОБЛ привлекает внимание многих исследователей из-за наличия VDR в клетках гладких мышц и иммунной системы, стенке сосудов и легочной ткани, периферических гидроксилаз, влияющих на метаболизм витамина D, а также различного полиморфизма витамин-D-связывающего белка, ассоциированного с частотой развития ХОБЛ [48]. Данный белок известен как Gc-глобулин. Три изоформы (1F, Gc-1 и -2) могут

образоваться при наличии точечных мутаций в экзоне 11-го гена. Установлено, что наличие гомозиготного 1F-аллеля повышает риск возникновения ХОБЛ почти в 5 раз, Gc-2 – обладает протективным действием в отношении развития ХОБЛ [1]. Такая генетическая взаимосвязь может быть обусловлена различными опосредованными эффектами на активацию альвеолярных макрофагов [1]. Существуют также несколько факторов, которые могут объяснить дефицит витамина D у пациентов с ХОБЛ: плохое питание, снижение способности стареющей кожи к синтезу витамина D, снижение активности на открытом воздухе и, следовательно, воздействия солнца, повышенный катаболизм глюкокортикоидов, нарушение активации из-за почечной дисфункции и более низкая емкость хранения в мышцах или жире из-за истощения [40]. Многие этапы пути витамина D (потребление, синтез, хранение, метаболизм) потенциально могут быть нарушены у пациентов с ХОБЛ. Дефицит витамина D коррелировал при ХОБЛ со степенью тяжести обструкции, выраженности эмфиземы легких и системного воспаления, вариациями витамин-D-связывающего белка, повышенной частотой респираторной инфекции, обострений и госпитализаций пациентов [48].

ХОБЛ является системным заболеванием [48] и тесно связана с сопутствующими заболеваниями [54]. Дефицит витамина D коррелирует с тем же спектром заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, рак, воспалительные заболевания и инфекции [45]. Многими исследователями отмечена ассоциация кардиоваскулярных заболеваний у больных ХОБЛ с более низким уровнем витамина D [5-7, 21, 22, 45]. При ХОБЛ у пациентов с дефицитом витамина D наблюдался в 3 раза больший риск летальности вследствие наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень витамина D [48]. Нереспираторные проявления ХОБЛ, такие как снижение минеральной плотности костной ткани и слабость скелетных мышц [23], также ассоциируются с низким содержанием витамина D в сыворотке крови [40, 48].

Ассоциация дефицита витамина D и сниженной функции легких может зависеть от кальцемических влияний витамина D. R. Nuti et al. наблюдали 3 030 амбулаторных больных ХОБЛ и обнаружили взаимосвязь между тяжестью ХОБЛ и переломами. Кифоз, связанный с остеопорозом, вызывал ограничение подвижности ребер и функции инспираторных мышц и коррелировал со снижением ОФВ₁ и ЖЕЛ. Измененные свойства грудного скелета могут привести к отказу дыхательных мышц и способствовать усилению проявлений ХОБЛ [50].

Дефицит витамина D у пациентов с ХОБЛ поддерживает хроническое воспаление, способствует нарушению иммунного ответа и снижает резистентность организма к острым респираторным заболеваниям [8, 9]. Вирусная и бактериальная инфекции –

одни из основных триггеров обострений ХОБЛ, способствующих быстрому снижению ОФВ₁ и прогрессированию заболевания [48]. Дефицит витамина D способствует дефектной антибактериальной функции макрофагов, нарушению защиты легких с последующим ростом патологической респираторной инфекции, частыми обострениями ХОБЛ и тяжелым ее течением [48].

Витамин D через матриксные металлопротеиназы оказывает влияние на гомеостаз внеклеточного матрикса не только в костной ткани, но и в легком, что может способствовать прогрессированию ХОБЛ [25, 48]. Витамин D также ослабляет TNF-альфа индуцированную регуляцию ММП-9 в кератиноцитах [33]. Дефицит витамина D может привести к уменьшенной амортизации деятельности при ММП-9, проявляющуюся в ухудшении паренхимы легкого.

Отмечено, что кальцитриол способен оказывать плеiotропные эффекты на иммунные клетки: снижать пролиферацию активированных В-клеток, Th-лимфоцитов и увеличивать антибактериальную защиту путем усиления фагоцитоза, оксидативного «взрыва», хемотаксиса, образования противомикробных пептидов на фоне повышения активности провоспалительных цитокинов в эпителиальных клетках респираторного тракта, моноцитах, макрофагах и других клетках [48]. Эти данные подтверждают многофакторное участие витамина D в патофизиологических процессах, которые влияют на прогрессирование ХОБЛ.

Витамин D и туберкулез. В 1895 г. будущий лауреат Нобелевской премии Нильс Финсен доказал, что солнечный свет эффективен для лечения кожных форм туберкулеза [24]. В последние годы старая история о полезности солнечных ванн для лечения туберкулеза получила научное обоснование. В одном из метаанализов низкие уровни 25-(ОН)D₃ в сыворотке были связаны с более высоким риском активного туберкулеза. [49]. Метаанализ 23 клинических исследований ($n = 6\,750$) подтвердил связь между дефицитом витамина D и риском развития туберкулеза [8]. Дефицит витамина D (< 10 нг/мл в крови) был независимым фактором риска при сравнении пациентов с активной и латентной туберкулезной инфекцией [8]. Показано, что при уровне витамина D ниже 20 нг/мл активация врожденного звена иммунитета нарушается [24]. В осуществлении врожденного противотуберкулезного иммунитета участвуют рецептор витамина D, витамин-D-связывающий белок, toll-подобные рецепторы (TLR), синтетаза оксида азота и интерферон-гамма [8]. Основным лигандом на поверхности возбудителя туберкулеза, распознающим TLR 2 и 4, является арабиноманан. Активация CD14 и TLR 2 и 4 моноцитов приводит к активации VDR и 25-гидроксивитамина D-1-гидроксилазы с последующей индукцией экспрессии кателицидина, который обладает бактерицидным действием на микобактерии [4, 24]. Выявлен ряд полиморфизмов-кандидатов

VDR и витамин-D-связывающего белка, модулирующих развитие туберкулеза [3, 47]. Показано, что присутствие аллеля ApaI существенно снижает риск развития туберкулеза у этнических казахов [3].

C. Wejse et al. обследовали 365 больных туберкулезом, начинавших противотуберкулезное лечение в Гвинее-Бисау [55]. Завершил 12-месячное наблюдение 281 пациент. Вмешательство составляло в получении пациентом 100 000 МЕ холекальциферола или плацебо при включении в исследование и повторно через 5 и 8 мес. после начала лечения. Скорость конверсии мокроты не отличалась среди пациентов, получавших витамин D и плацебо. В другом рандомизированном исследовании, в которое включено 146 пациентов, получавших противотуберкулезные препараты и витамин D в аналогичной дозировке, установлено, что прием витамина D положительно влиял на лимфопению и моноцитоз, подавлял секрецию провоспалительных цитокинов и ослаблял негативное действие антибактериальных препаратов [8]. Положительные результаты применения витамина D в виде ускорения выздоровления также были показаны в следующем рандомизированном исследовании 259 пациентов с туберкулезом легких. Однократное применение 600 000 МЕ витамина D внутримышечно способствовало положительной рентгенологической динамике через 12 нед.: среднее число зон установленных повреждений сократилось до 1,4 (в контроле – 1,8) на фоне снижения среднего размера полостей на $\geq 50\%$ [8]. Применение витамина D сопровождалось значительным увеличением интерферона-гамма, особенно у пациентов с исходно низкими значениями 25(ОН) D. В настоящее время установлено, что более тяжелое и продолжительное течение туберкулеза и глубокий дефицит витамина D, наблюдаемые у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, сопровождаются более высокими уровнями интерферона-гамма, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-17 и -8 по сравнению с больными инфильтративным туберкулезом [34].

Витамин D и онкопатология. В течение последних 10 лет опубликованы результаты работ, доказывающих роль витамина D и его производных в метаболизме раковых клеток. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что низкие уровни витамина D связаны с повышенным до 50% риском развития рака толстой кишки, простаты или молочной железы [42]. В контролируемом исследовании показано, что уровни витамина D обратно коррелируют с риском развития рака толстой кишки [46]. При раке легких выявлено, что полиморфизм TaqI-гена VDR, по-видимому, является фактором риска этого заболевания [38]. Низкие уровни витамина D обратно коррелировали с заболеванием раком легких у некурящих людей [25].

В основе противоопухолевого эффекта витамина D находится его прямое влияние на транскрип-

цию более 3 000 генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток [8]. У лиц с высоким риском онкологических заболеваний очень важна поддержка витамином D процессов апоптоза для элиминации опухолевых клеток из организма. Опосредуется противоопухолевый эффект витамина D путем активации его рецептора, который экспрессируется во многих клетках иммунной системы [8, 9, 19]. В рандомизированных исследованиях показано, что длительное применение витамина D (2-7 лет, 400-1 100 МЕ/сут) значительно снижает общую смертность от всех видов онкологических заболеваний [8, 19]. Метаанализ 42

рандомизированных исследований по долгосрочному применению витамина D при раке молочной железы показал, что терапия витамином D достоверно снижала смертность на 6% [29]. В эпидемиологических исследованиях наличия связи между онкологическими заболеваниями и статусом витамина D продемонстрировано, что прием витамина (или умеренные, но регулярные солнечные ультрафиолетовые облучения на протяжении жизни) достоверно снижают риск развития нескольких видов рака, в том числе рака молочной железы, простаты, толстого кишечника, яичников, неходжжкинской лимфомы [25, 27].

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. Аверина И. А., Сергиенко Д. Ф., Дугугиева О. С., Гаджиев Р. М. Хронические заболевания легких в контексте иммуногенетического влияния витамина D // *Успехи современной науки*. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 209-218.
2. Аллаhverдиева Л. И. Г., Султанова Н. Г. Г., Джафарова А. О. Г. Влияние фармакологической коррекции витамином D на цитокиновый ответ у детей с atopической бронхиальной астмой // *Казанский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 100, № 1. – С. 135-139.
3. Ахметова А. А. Полиморфизм FOKI, TAGI, BSMI, APAI и CDX2 рецептора витамина D (VDR) с восприимчивостью к туберкулезу легких: сравнительный анализ // *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева*. – 2018. – № 4. – С. 17-23.
4. Беляева И. В., Николаев А. В., Чурилов Л. П., Яблонский П. К. Кателицидины, витамин D и туберкулез // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. – 2013. – № 3. – С. 3-18.
5. Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D // *Пульмонология*. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 613-621.
6. Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В. Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 75-80.
7. Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В. Факторы, ассоциированные с уровнем витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек // *Успехи геронтологии*. – 2019. – Т. 32, № 1-2. – С. 102-107.
8. Громова О. А., Торшин И. Ю., Мартынов А. И. Роль обеспеченности витамином D в регуляции иммунитета и в обеспечении противоинфекционной защиты у взрослых // *Терапия*. – 2017. – № 6 (16). – С. 81-88.
9. Громова О. А., Торшин И. Ю., Томилова И. К., Гилельс А. В. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии // *Практическая медицина*. – 2017. – № 5 (106). – С. 4-10.
10. Доан Т. М., Александрова В. А., Чурилов Л. П. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 80-88.
11. Дударева Н., Аксенова Е., Рыбина Т., Дашкевич Е., Даниленко Н. Уровень витамина D в сыворотке пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от генотипа // *Наука и инновации*. – 2016. – Т. 1 (155). – С. 70-72.
12. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Васильева С. В., Евсеева Е. А. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1) // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 111-117.
13. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Творогова Т. М., Васильева С. В., Евсеева Е. А. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 2) // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 125-131.

REFERENCES

1. Averina I.A., Sergienko D.F., Dugugieva O.S., Gadzhiev R.M. Chronic pulmonary diseases in the context of immunogenetic impact of vitamin D. *Uspekhi Sovremennoy Nauki*, 2017, vol. 24, no. 4, pp. 209-218. (In Russ.)
2. Allakhverdieva L.I.G., Sultanova N.G.G., Dzhafarova A.O.G. The effect of pharmacological therapy with vitamin D on the cytokine response in children with atopic bronchial asthma. *Kazanskiy Meditsinskiy Journal*, 2019, vol. 100, no. 1, pp. 135-139. (In Russ.)
3. Akhmetova A.A. FOKI, TAGI, BSMI, APAI, and CDX2 vitamin D receptor (VDR) polymorphism with susceptibility to pulmonary tuberculosis: a comparative analysis. *Vestnik KGMA Im. I.K. Akhunbaeva*, 2018, no. 4, pp. 17-23. (In Russ.)
4. Belyaeva I.V., Nikolaev A.V., Churilov L.P., Yablonskiy P.K. Cathelicidins, vitamin D and tuberculosis. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta, Meditsina*, 2013, no. 3, pp. 3-18. (In Russ.)
5. Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., Dudnikova A.V. Cardiorespiratory relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 5, pp. 613-621. (In Russ.)
6. Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., Dudnikova A.V. Predicting of the risk of major cardiovascular events developing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with renal dysfunction. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 75-80. (In Russ.)
7. Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., Dudnikova A.V. The factors associated with vitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with renal dysfunction. *Uspekhi Gerontologii*, 2019, vol. 32, no. 1-2, pp. 102-107. (In Russ.)
8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Martynov A.I. The role of vitamin D in the regulation of immunity and anti-infectious protection in adults. *Terapiya*, 2017, no. 6 (16), pp. 81-88. (In Russ.)
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilova I.K., Gilels A.V. Vitamin D metabolites: their role in the diagnosis and therapy of vitamin-D-dependent pathology. *Prakticheskaya Meditsina*, 2017, no. 5 (106), pp. 4-10. (In Russ.)
10. Doan T.M., Aleksandrova V.A., Churilov L.P. Vitamin D deficiency in tropics and subtropics. *Krymskiy Journal Eksperimentalnoy i Klinicheskoy Meditsiny*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 80-88. (In Russ.)
11. Dudareva N., Aksenova E., Rybina T., Dashkevich E., Danilenko N. Serum vitamin D level in patients with bronchial asthma depending on the genotype. *Nauka i Innovatsii*, 2016, no. 1 (155), pp. 70-72. (In Russ.)
12. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Vasilieva S.V., Evseeva E.A. What pediatricians should know about vitamin D: new evidence for its role in the body (Part 1). *Pediatrya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2014, vol. 93, no. 3, pp. 111-117. (In Russ.)
13. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Tvorogova T.M., Vasilieva S.V., Evseeva E.A. What pediatricians should know about vitamin D: new evidence for its role in the body (Part 2). *Pediatrya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2014, vol. 93, no. 6, pp. 125-131. (In Russ.)

14. Иванцова Н. Л., Белякова А. Г., Дмитриевская М. И. Обоснование использования витамина D у больных ХОБЛ с целью коррекции иммунологических показателей // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 29-31.
15. Климова О. Ю., Бердникова Н. Г., Казаков Р. Е. Плейотропные эффекты витамина D: необходимый элемент терапии при коморбидности // Consilium medicum. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 114-121.
16. Купаев В. И., Горемыкина М. С. Бронхиальная астма и витамин D: современный взгляд на проблему // Астма и аллергия. – 2015. – № 4. – С. 5-8.
17. Купаев В. И., Нурдина М. С., Лимарева Л. В. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 624-628.
18. Лучникова Т. А., Приходько О. Б. Витамин D как маркер ухудшения течения бронхиальной астмы во время беременности // Российский алергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № S1-2. – С. 53-54.
19. Мальцева Л. И., Гарифуллова Ю. В. Витамин D и рак молочной железы у женщин // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 33-38.
20. Масальский С. С., Калмыкова А. С., Уханова О. П. Особенности обеспечения витамином D при различном клиническом течении бронхиальной астмы у детей и подростков // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 1 (52). – С. 25-32.
21. Платицына Н. Г. Дефицит витамина D в развитии и прогрессировании соматической патологии // Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 39.
22. Платицына Н. Г. Роль дефицита витамина D в развитии сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологии // Научный форум. Сибирь. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 30-31.
23. Платицына Н. Г., Болотнова Т. В. Дефицит витамина D как фактор риска хронических неспецифических заболеваний // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 6. – С. 873-879.
24. Саванович И. И., Савчук А. В. Роль витамина D в генезе социально-значимых заболеваний // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2011. – № 1 (13). – С. 79-88.
25. Снопов С. А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 499-530.
26. Султанова Н. Г., Аллаhverдиева Л. И., Джафарова А. О. Иммунокоррирующий эффект витамина D у больных бронхиальной астмой // Медицинские новости. – 2018. – № 11 (290). – С. 54-56.
27. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Жиленко М. И. Витамин D и гормональный канцерогенез при раке предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 32. – С. 34-41.
28. Фомина Д. С., Маркова Т. Н., Садовская В. В. Бронхиальная астма и дефицит витамина D // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 590-596.
29. Фролова Д. Е., Громова О. А., Торшин И. Ю., Лапочкина Н. П. Влияние метаболитов витамина D на развитие рака молочной железы // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S1. – С. 86.
30. Шкертская Н. Ю., Ружников А. О., Зыкова Т. А. Обеспеченность витамином D и показатели костного метаболизма у подростков со стоматологическими заболеваниями // Земский Врач. – 2014. – № 3-4 (24). – С. 47-50.
31. Яковлева О. А., Николова О. М., Дорошкевич И. А., Щербенюк Н. В. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 73-78.
32. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2008. – Vol. 4. – P. 404-412.
33. Bahar-Shany K., Ravid A., Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D // J. Cell. Physiol. – 2010. – Vol. 222. – P. 729-737.
34. Belyaeva I. V., Churilov L. P., Mikhailova L. R., Nicolaev A. V., Starshinova A. A., Zinchenko Yu. S., Yablonskiy P. K. Cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis // Russian Biomedical Research. – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 10-18.
35. Belyaeva I. V., Churilov L. P., Mikhailova L. R., Nicolaev A. V., Starshinova A. A., Yablonskiy P. K. Autoantibodies to 24 antigens in various forms of tuberculosis and sarcoidosis on the background of vitamin D insufficiency // Russian Biomedical Research. – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. 9-19.
36. Brehm J. M., Celedon J. C., Soto-Quiros M. E., Avila L., Hunninghake G. M., Forno E. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 765-771.
14. Ivantsova N.L., Belyakova A.G., Dmitrievskaya M.I. Rationale for the use of vitamin D in patients with COPD aimed to improve immunological parameters. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*, 2014, vol. 17, no. 4, pp. 29-31. (In Russ.)
15. Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Kazakov R.E. The pleiotropic effects of vitamin D: an essential element of therapy for comorbidity. *Consilium Medicum*. 2017, vol. 19, no. 9, pp. 114-121. (In Russ.)
16. Kupaev V.I., Goremykina M.S. Bronchial asthma and vitamin D: a modern view of the problem. *Astma i Allergiya*, 2015, no. 4, pp. 5-8. (In Russ.)
17. Kupaev V.I., Nurdina M.S., Limareva L.V. Vitamin D deficiency as a risk factor for uncontrolled bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 5, pp. 624-628. (In Russ.)
18. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B. Vitamin D as a marker of bronchial asthma deterioration during pregnancy. *Rossiyskiy Allergologicheskii Zhurnal*, 2018, vol. 15, no. S1-2, pp. 53-54. (In Russ.)
19. Maltseva L.I., Garifullova Yu.V. Vitamin D and breast cancer in women. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, no. 8, pp. 33-38. (In Russ.)
20. Masalskiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. Vitamin D deficiency in different clinical feature off bronchial asthma in children and adolescents. *Allergologiya i Immunologiya v Pediatrii*, 2018, no. 1 (52), pp. 25-32. (In Russ.)
21. Platitsyna N.G. Vitamin D deficiency in the development and progression of somatic pathology. *Tyumenskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 39. (In Russ.)
22. Platitsyna N.G. The role of vitamin D deficiency in the development of cardiovascular and bronchial obstructive pathology. *Nauchny Forum. Sibir*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 30-31. (In Russ.)
23. Platitsyna N.G., Bolotnova T.V. Vitamin D deficiency as a risk factor for chronic nonspecific diseases. *Uspekhi Gerontologii*, 2017, vol. 30, no. 6, pp. 873-879. (In Russ.)
24. Savanovich I.I., Savchuk A.V. The role of vitamin D in the genesis of socially important diseases. *Reproduktivnoe Zdorovye Vostochnaya Evropa*, 2011, no. 1 (13), pp. 79-88. (In Russ.)
25. Snopov S.A. Mechanisms of vitamin D effects on the immune system. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2014, vol. 16, no. 6, pp. 499-530. (In Russ.)
26. Sultanova N.G., Allakhverdieva L.I., Dzhaifarova A.O. The immunocorrective effect of vitamin D in patients with bronchial asthma. *Meditsinskiye Novosti*, 2018, no. 11 (290), pp. 54-56. (In Russ.)
27. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Zhilenko M.I. Vitamin D and hormonal carcinogenesis in prostate cancer. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2017, no. 32, pp. 34-41. (In Russ.)
28. Fomina D.S., Markova T.N., Sadovskaya V.V. Bronchial asthma and vitamin D deficiency. *Klinicheskaya Meditsina*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 590-596. (In Russ.)
29. Frolova D.E., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lapochkina N.P. The effect of vitamin D metabolites on the development of breast cancer. *Issledovaniya I Praktika V Meditsine*, 2018, vol. 5, no. S1, pp. 86. (In Russ.)
30. Shketskaya N.Yu., Ruzhnikov A.O., Zykova T.A. Vitamin D level and bone metabolism indicators in adolescents with dental diseases. *Zemsky Vrach*, 2014, no. 3-4 (24), pp. 47-50. (In Russ.)
31. Yakovleva O.A., Nikolova O.M., Doroshkevich I.A., Scherbenyuk N.V. Genetic polymorphism of the vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik*, 2017, vol. 7, no. 2, pp. 73-78. (In Russ.)
32. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2008, vol. 4, pp. 404-412.
33. Bahar-Shany K., Ravid A., Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J. Cell. Physiol.*, 2010, vol. 222, pp. 729-737.
34. Belyaeva I.V., Churilov L.P., Mikhailova L.R., Nicolaev A.V., Starshinova A.A., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Cytokines in different forms of pulmonary tuberculosis. *Russian Biomedical Research*, 2017, vol. 2, no. 2, pp. 10-18.
35. Belyaeva I.V., Churilov L.P., Mikhailova L.R., Nicolaev A.V., Starshinova A.A., Yablonskiy P.K. Autoantibodies to 24 antigens in various forms of tuberculosis and sarcoidosis on the background of vitamin D insufficiency. *Russian Biomedical Research*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. 9-19.
36. Brehm J.M., Celedon J.C., Soto-Quiros M.E., Avila L., Hunninghake G.M., Forno E. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 179, pp. 765-771.

37. Brehm J. M., Schuemann B., Fuhlbrigge A. L., Hollis B. W., Strunk R. C., Zeiger R. S. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 52-58.
38. Dogan I., Onen H. I., Yurdakul A. S., Konac E., Ozturk C., Varol A. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer // *Med. Sci. Monit.* – 2009. – Vol. 15.
39. Ehlayel M. S., Bener A., Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 43, № 3. – P. 81-88.
40. Forli L., Halse J., Haug E., Bjortuft O., Vatn M., Kofstad J. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 256. – P. 56-62.
41. Gale C. R., Robinson S. M., Harvey N. C., Javaid M. K., Jiang B., Martyn C. N. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 62. – P. 68-77.
42. Garland C. F., Gorham E. D., Mohr S. B., Garland F. C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 468-483.
43. Hansdottir S., Monick M. M., Hinde S. L., Lohan N., Look D. C., Hunninghake G. W. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 7090-7099.
44. Hansdottir S., Monick M. M., Lohan N., Powers L., Gerke A., Hunninghake G. W. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 965-974.
45. Janssens W., Bouillon R., Claes B., Carremans C., Lehouck A., Buysschaert I. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D binding gene // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 215-220.
46. Jenab M., Bueno-de-Mesquita H. B., Ferrari P., van Duijnhoven F. J., Norat T., Pischon T. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study // *Bmj.* – 2010. – P. 340.
47. Leandro A. C., Rocha M. A., Cardoso C. S., Bonecini-Almeida M. G. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2009. – Vol. 42. – P. 312-322.
48. Makarevich A. E. Effects of vitamin D3 in obstructive lung diseases (review) // *Практикуючий лікар.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 21-31.
49. Nnoaham K. E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 37. – P. 113-119.
50. Nuti R., Siviero P., Maggi S., Guglielmi G., Caffarelli C., Crepaldi G. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study // *Osteoporos. Int.* – 2009. – Vol. 20. – P. 989-998.
51. Protsiuk T. L., Herasymova Ye. V., Protsiuk L. O., Surkova N. M. The course of bronchial asthma associated with metabolic syndrome in children with different phenotypes depending on vitamin D level // *Патологія.* – 2018. – Vol. 15, № 1 (42). – P. 68-72.
52. Sutherland E. R., Goleva E., Jackson L. P., Stevens A. D., Leung D. Y. Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 699-704.
53. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P. 1255-1260.
54. Walter R. E., Wilk J. B., Larson M. G., Vasan R. S., Keaney J. F., Lipinska I. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 19-25.
55. Wejse C., Gomes V. F., Rabna P., Gustafson P., Aaby P., Lisse I. M. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis – a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. 843-850.
56. Williams C. J. B. Cod-liver Oil in Phthisis // *Lond. J. Med.* – 1849. – Vol. 1. – P. 1-18.
37. Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A.L., Hollis B.W., Strunk R.C., Zeiger R.S. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 126, pp. 52-58.
38. Dogan I., Onen H.I., Yurdakul A.S., Konac E., Ozturk C., Varol A. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer. *Med. Sci. Monit.*, 2009, vol. 15.
39. Ehlayel M.S., Bener A., Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 43, no. 3, pp. 81-88.
40. Forli L., Halse J., Haug E., Bjortuft O., Vatn M., Kofstad J. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J. Intern. Med.*, 2004, vol. 256, pp. 56-62.
41. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C., Javaid M.K., Jiang B., Martyn C.N. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008, vol. 62, pp. 68-77.
42. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.*, 2009, vol. 19, pp. 468-483.
43. Hansdottir S., Monick M.M., Hinde S.L., Lohan N., Look D.C., Hunninghake G.W. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, pp. 7090-7099.
44. Hansdottir S., Monick M.M., Lohan N., Powers L., Gerke A., Hunninghake G.W. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, pp. 965-974.
45. Janssens W., Bouillon R., Claes B., Carremans C., Lehouck A., Buysschaert I. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D binding gene. *Thorax*, 2010, vol. 65, pp. 215-220.
46. Jenab M., Bueno-de-Mesquita H.B., Ferrari P., van Duijnhoven F.J., Norat T., Pischon T. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 2010, pp. 340.
47. Leandro A.C., Rocha M.A., Cardoso C.S., Bonecini-Almeida M.G. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2009, vol. 42, pp. 312-322.
48. Makarevich A.E. Effects of vitamin D3 in obstructive lung diseases (review). *Praktikuyuchiyy Likar*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. 21-31.
49. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.*, 2008, vol. 37, pp. 113-119.
50. Nuti R., Siviero P., Maggi S., Guglielmi G., Caffarelli C., Crepaldi G. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos. Int.*, 2009, vol. 20, pp. 989-998.
51. Protsiuk T.L., Herasymova Ye.V., Protsiuk L.O., Surkova N.M. The course of bronchial asthma associated with metabolic syndrome in children with different phenotypes depending on vitamin D level. *Patologiya*, 2018, vol. 15, no. 1 (42), pp. 68-72.
52. Sutherland E.R., Goleva E., Jackson L.P., Stevens A.D., Leung D.Y. Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 181, pp. 699-704.
53. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, vol. 91, pp. 1255-1260.
54. Walter R.E., Wilk J.B., Larson M.G., Vasan R.S., Keaney J.F., Lipinska I. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest*, 2008, vol. 133, pp. 19-25.
55. Wejse C., Gomes V.F., Rabna P., Gustafson P., Aaby P., Lisse I.M. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 179, pp. 843-850.
56. Williams C.J.B. Cod-liver Oil in Phthisis. *Lond. J. Med.*, 1849, vol. 1, pp. 1-18.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Великая Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: vgma-velikaya@yandex.ru

Васильева Людмила Валентиновна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: ludmilvasil@mail.ru

Недомолкина Светлана Александровна

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: svetavel@mail.ru

Недомолкин Сергей Викторович

аспирант кафедры фтизиатрии.
E-mail: s-nedomolkin@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394036.

Olga V. Velikaya

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department.
Email: vgma-velikaya@yandex.ru

Liudmila V. Vasilieva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Propedeutics of Internal Diseases Department.
Email: ludmilvasil@mail.ru

Svetlana A. Nedomolkina

Assistant of Propedeutics of Internal Diseases Department.
Email: svetavel@mail.ru

Sergey V. Nedomolkin

Post Graduate Student of Phthisiology Department.
Email: s-nedomolkin@mail.ru

Поступила 13.12.2019

Submitted as of 13.12.2019

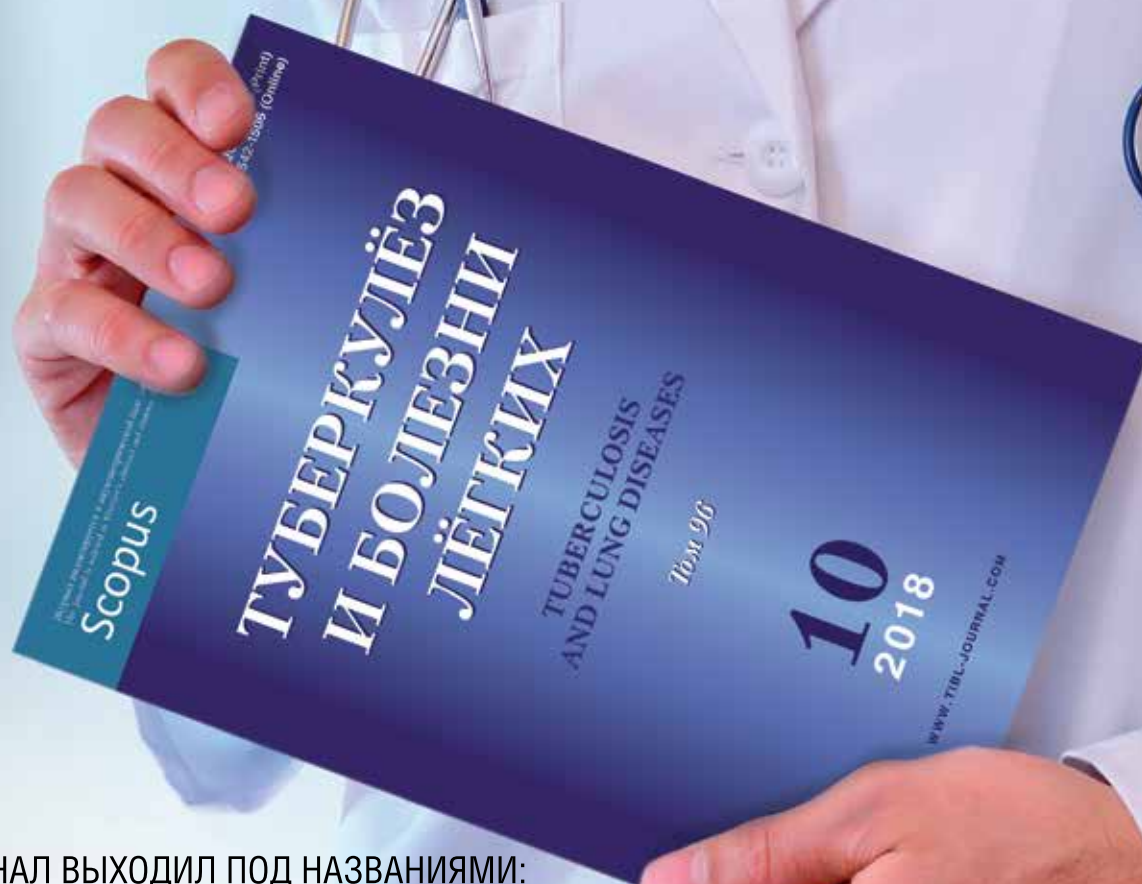
ЖУРНАЛ

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