

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 99

1
2021

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 99
1
2021

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, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

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

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

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

ЭРГЕШОВ Атаджан 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. 99

1
2021

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 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 99, № 1, 2021

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 через ГК «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

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: «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

Подписано в печать: 29 января 2021 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 99, no. 1, 2021

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 Ural-Press subscription:

index – **71460**;

Phone: +7 (499) 700 05 07.

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 Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

Signed to print: January 29, 2021

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

- Применение разных форм тоцилизумаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19
Веселова Е. И., Наминский Г. Д., Ловачева О. В., Нанаева Б. А., Романов Р. И., Веселов А. В. 7
- Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10)
Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. 15
- МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе
Загдын З. М., Чжао И., Соколович Е. Г., Яблонский П. Н. 27
- Персонафицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза
Плеханова М. А., Аксенова В. А., Кривцова Л. А. 33
- Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия)
Евдокимова Н. Е., Винокурова М. Н., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. 41
- Рентгенологические и морфологические параллели при саркоидозе органов дыхания
Пальчинова И. А., Денисова О. А., Чернявская Г. М., Пурлик И. Л., Калачева Т. П., Черногорюк Г. Э. 48

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Случаи развития туберкулезного плеврита у больных саркоидозом
Стогова Н. А. 55

ОБЗОР

- Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого
Гомболевский В. А., Чернина В. Ю., Блохин И. А., Николаев А. Е., Барчук А. А., Морозов С. П. 61

ORIGINAL ARTICLES

- The use of different formulations of tocilizumab in the treatment of patients with moderate to severe COVID-19
Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Nanaeva B.A., Romanov R.I., Veselov A.V. 7
- Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10)
Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. 15
- MDR tuberculosis and HIV infection in the North-Western Federal District
Zagdyn Z.M., Zhao Y., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K. 27
- Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying predictors of latent tuberculosis infection and tuberculosis
Plekhanova M.A., Aksenova V.A., Krivtsova L.A. 33
- Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia)
Evdokimova N.E., Vinokurova M.K., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Savilov E.D. 41
- Radiological and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis
Palchikova I.A., Denisova O.A., Chernyavskaya G.M., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Chernogoryuk G.E. 48

CLINICAL CASE

- Cases of tuberculous pleurisy in sarcoidosis patients
Stogova N.A. 55

REVIEW

- Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening
Gomboleviskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Nikolaev A.E., Barchuk A.A., Morozov S.P. 61

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения¹, бросающий вызов привычному подходу

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки²⁻⁵
- Высокий барьер для развития резистентности²⁻⁵
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Торговое наименование препарата: Тивикай/Tivicay. Регистрационный номер: ЛП-002536. МНН: долутегравир/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутегравир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутегравира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутегравiru или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом, пилсиканидом или фампридином (также известным как дальфампридин), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долутегравир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долутегравира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долутегравира следует оценить риски и пользу продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендуется отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. Взрослым (от 18 лет и старше) пациентом без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и типранавиром в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентом, с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) - 50 мг 2 раза в сутки. Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутегравир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ТТ1А1. Долутегравир также является субстратом УДФ-ТТ1А3, УДФ-ТТ1А9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ТТ1А1, УДФ-ТТ1А3, УДФ-ТТ1А9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, типранавиром/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с рилпивиринем для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с ламивудином для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препарату класса ингибиторов интегразы или к ламивудину. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачной флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термолабильной пленкой и навинчивающейся крышечкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Апекс III» – АО «ГлоксСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература: 1. Hoffmann C. J. Rockstroh. HIV 2015/16; Medizin Fokus Verlag, Hamburg – 2015, 776. 2. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 3. Clotet B et al. on behalf of the ING114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 4. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-743. 5. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Регистрационное удостоверение ЛП 002536 от 10.03.2020. 7. University of Liverpool. Drug interactions chart. <http://www.hiv-druginteractions.org> (дата обращения: 14.10.2019). 8. Shah BM et al. Pharmacotherapy. 2013;33(10):1107-16.

PM-RU-DLT-ADV7-200007_ноябрь_2020
Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Товарный знак принадлежит группе компаний Viiv Healthcare или используется по лицензии группой компаний Viiv Healthcare © Группа компаний Viiv Healthcare или ее лицензиар, 2020



Применение разных форм тоцилизумаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

Е. И. ВЕСЕЛОВА¹, Г. Д. КАМИНСКИЙ¹, О. В. ЛОВАЧЕВА¹, Б. А. НАНАЕВА², Р. И. РОМАНОВ², А. В. ВЕСЕЛОВ²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение динамики С-реактивного белка (СРБ) крови на фоне введения разных лекарственных форм тоцилизумаба (ТЦЗ) у госпитализированных пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование в когорте из 14 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в стационар: 7 человек получили ТЦЗ внутривенно, 7 человек – подкожно. Критерием для назначения ТЦЗ являлось повышение в крови уровня СРБ в 5 раз и более от нормы или ферритина в 2 раза и более от нормы. В группе с подкожным введением ТЦЗ было больше у лиц старшего возраста и встречались более высокие показатели СРБ, чем в группе с внутривенным введением. Эффективность определялась по динамике СРБ на 1, 3, 7-е сут после введения. В исследование включены только пациенты, выписавшиеся из стационара с улучшением.

Результаты. Показано, что при развитии у пациентов цитокинового шторма эффективно применение ТЦЗ в обеих формах (как для внутривенного, так и для подкожного введения). При использовании ТЦЗ для внутривенного введения динамика показателя СРБ (особенно при высоких показателях – более 150 мг/л) более интенсивна, чем при подкожном введении. Применение этих лекарственных форм ТЦЗ имело одинаковую долгосрочную эффективность: уровень СРБ к 7-м сут после введения сопоставимо снижался в обеих группах, сроки полной нормализации показателя значимо не отличались. Разная динамика снижения уровня СРБ в каждом конкретном случае могла быть связана как с формой препарата, так и с другими факторами, установить которые не удалось.

Ключевые слова: COVID-19, тоцилизумаб для подкожного и внутривенного введения, динамика С-реактивного белка

Для цитирования: Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Нанаева Б. А., Романов Р. И., Веселов А. В. Применение разных форм тоцилизумаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 7-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-7-12>

The use of different formulations of tocilizumab in the treatment of patients with moderate to severe COVID-19

E. I. VESELOVA¹, G. D. KAMINSKIY¹, O. V. LOVACHEVA¹, B. A. NANAIEVA², R. I. ROMANOV², A. V. VESELOV²

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

²National Medical Research Center of Coloproctology Named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to compare changes in the blood level of C-reactive protein (CRP) during the administration of different formulations of tocilizumab (TCZ) in COVID-19 patients admitted to hospital in real clinical practice.

Subjects and methods. The cohort of 14 patients was included in the retrospective study; they all had a severe course of COVID-19 and were admitted to hospital: 7 patients received had intravenous infusions of tocilizumab and 7 had subcutaneous injections. The indication for tocilizumab prescription was the elevation of CRP blood level by 5 times and more or 2-fold and more elevation of ferritin above the norm. In the group receiving subcutaneous injections with tocilizumab, the proportion of elderly people was bigger and CRP levels were higher versus the group receiving intravenous infusions. The efficacy was assessed by changes in CRP levels on the 1st, 3rd and 7th day after the administration. The study included only the patients discharged from hospital with improvement of their state.

Results. It has been demonstrated that when the patients develop cytokine storm, the use of both formulations of tocilizumab (for intravenous and subcutaneous administration) is effective. When tocilizumab was administered intravenously, the changes in CRP levels (especially at high rates – more than 150 mg/l) were more intense versus subcutaneous administration. The use of these formulations of tocilizumab had the same long-term efficacy: the level of CRP by the 7th day after administration decreased comparably in both groups, the time of complete normalization of this rate did not differ significantly. The different dynamics of CRP level decrease in each specific case could be associated both with the formulation of the drug and other factors that could not be established.

Key words: COVID-19, tocilizumab for subcutaneous and intravenous administration, changes in C-reactive protein levels

For citations: Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Nanaeva B.A., Romanov R.I., Veselov A.V. The use of different formulations of tocilizumab in the treatment of patients with moderate to severe COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 7-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-7-12>

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

Correspondence:
Elena I. Veselova
Email: drveselovae@mail.ru

При течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) может отмечаться чрезмерная активация иммунной системы, получившая название

«цитокиновый шторм». Избыточный синтез провоспалительных цитокинов приводит к повреждению органов-мишеней, прежде всего легких.

Учитывая патогенез этого состояния, для лечения применяется тоцилизумаб (ТЦЗ) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 [7]. В ранее проведенных исследованиях показано, что лечение ТЦЗ у пациентов с COVID-19 было эффективным. Так, у 78 пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), применение ТЦЗ ассоциировалось с 45%-ным снижением риска смерти (ОШ 0,55; 95%-ный ДИ 0,33-0,90) [6]. Лечение ТЦЗ у пациентов, не находящихся на ИВЛ, снижало вероятность госпитализации в отделение реанимации (10,3% против 27,6%, $p = 0,005$) и потребность в переводе на ИВЛ (0 против 13,8%, $p = 0,001$) в группе ТЦЗ ($n = 77$) и в группе контроля ($n = 94$) соответственно [4]. Также применение ТЦЗ ассоциировалось с быстрой нормализацией в крови уровня С-реактивного белка (СРБ) (с 95 до 14 мг/л; $p < 0,001$, критерий Манна – Уитни; $n = 72$) и лимфоцитов (с 900 до 1 000 кл/мкл; $p = 0,036$, критерий Манна – Уитни; $n = 72$) [1]. По данным авторов [1], у этих пациентов улучшались клинические показатели, анализируемые в баллах по шкале для ранней оценки категории риска у пациентов с внезапными острыми заболеваниями (National Early Warning Score – NEWS2), зафиксировано снижение с 5 до 2 баллов ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни, $n = 72$). В исследовании [2], включавшем 157 пациентов, применение ТЦЗ снижало летальность как у пациентов, имевших среднюю и тяжелую степень тяжести состояния (ОШ 0,31; 95%-ный ДИ 0,18-0,54), так и у пациентов, находящихся в критической ситуации в отделении реанимации (ОШ 0,67; 95%-ный ДИ 0,59-0,91).

В большинстве случаев при лечении COVID-19 ТЦЗ вводился внутривенно, однако есть данные об эффективном применении ТЦЗ при подкожном введении. Внутривенное или подкожное введение ТЦЗ в первые 3 дня после госпитализации или в комбинации с метилпреднизолоном повышало выживаемость пациентов до 85,9% (95%-ный ДИ 80,7-92,6) против 71,9% (95%-ный ДИ 46-73) в группе сравнения со стандартной терапией [3, 5].

Цель исследования: сравнение динамики СРБ крови на фоне введения разных лекарственных форм ТЦЗ у госпитализированных пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование эффективности применения ТЦЗ в небольшой когорте из 14 пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар: 7 человек получили ТЦЗ внутривенно (в/в), 7 человек – подкожно (п/к). В группе «в/в ТЦЗ» было 4 мужчины и 3 женщины, в группе «п/к ТЦЗ» – 5 мужчин и 2 женщины ($\chi^2 = 0,311$; $p = 0,577$). Возраст пациентов колебался от 20 до 73 лет, в группе «в/в ТЦЗ» все пациенты были

моложе 55 лет, тогда как в группе «п/к ТЦЗ» 5 из 7 человек – старше 55 лет ($\chi^2 = 7,778$; $p = 0,006$). У всех пациентов была лихорадка: в 12 случаях выше 38,5°С (по 6 в каждой группе) и в 2 случаях до 38,5°С (по 1 случаю в каждой группе). Критерием для назначения ТЦЗ являлось повышение уровня СРБ в 5 раз и более от нормы или ферритина в 2 раза и более от нормы (табл. 1).

Таблица 1. Сочетание показателей СРБ и ферритина до применения ТЦЗ у пациентов

Table 1. The combination of CRP and ferritin levels before using tocilizumab in the patients

Ферритин	Число больных	
	СРБ	
	> 5N	< 5N
2N >	7	0
2N <	5	2

Примечание: N – норма показателя; 2N, 5N – кратность превышения нормы

Как видно из табл. 1, только у 2 пациентов (по одному в каждой группе) повышение уровня ферритина в 2 раза и более не сочеталось с повышением СРБ в 5 раз и более.

ТЦЗ вводился однократно, в дозе 400 мг в/в капельно в группе «в/в ТЦЗ» и в дозе 162 мг п/к в группе «п/к ТЦЗ». Изменение уровня СРБ и ферритина анализировалось на 1, 3 и 7-е сут после введения ТЦЗ. В исследование включены только пациенты, выписанные из стационара с улучшением.

Результаты исследования

Все 14 пациентов были выявлены при обращении в медицинские организации с жалобами. Диагноз COVID-19 подтвержден методом ПЦР, РНК вируса обнаружена в мазке из носа и зева. Не имели сопутствующих заболеваний 4 пациента (по 2 в каждой группе). Ожирение имело место у 2 пациентов в группе «в/в ТЦЗ» и у 3 – в группе «п/к ТЦЗ». Среди других сопутствующих заболеваний были гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, хронический бронхит, патология щитовидной железы, хронический гастрит, хроническая патология лор-органов, онкологические заболевания, алкоголизм. Более одного сопутствующего заболевания имели 5 человек (1 – в группе «в/в ТЦЗ» и 4 – в группе «п/к ТЦЗ»; $\chi^2 = 2,800$; $p = 0,095$).

Помимо повышения температуры, которое отмечалось у всех пациентов, самыми распространенными симптомами были одышка, кашель, слабость.

На момент введения ТЦЗ нуждались в кислородной поддержке 4 пациента в группе «в/в ТЦЗ» и 3 – в группе «п/к ТЦЗ» ($\chi^2 = 0,286$; $p = 0,593$), находились на ИВЛ 2 пациента из группы «в/в ТЦЗ» и 3 – из группы «п/к ТЦЗ» ($\chi^2 = 0,311$; $p = 0,577$).

По 1 пациенту в каждой группе не нуждались в кислородной поддержке.

Диапазон значений по СРБ представлен в табл. 2.

Среднее значение СРБ в группе «в/в ТЦЗ» составило 103,28 мг/л, в группе «п/к ТЦЗ» – 136,88 мг/л.

Средний срок до введения ТЦЗ от начала клинических проявлений COVID-19 составил

7,1 ± 3,1 дня (от 7 до 12 сут) в группе «в/в ТЦЗ» и 11,9 ± 8,1 дня (от 7 до 30 сут) в группе «п/к ТЦЗ» ($p = 0,128$, критерий Манна – Уитни для независимых выборок); от дня госпитализации соответственно – 3,4 ± 2,9 (от 1 до 9 сут) и 3,9 ± 2,4 (от 1 до 6 сут) ($p = 0,620$, критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

Таблица 2. Уровень СРБ (> 5N) в группах пациентов на момент введения ТЦЗ

Table 2. The level of CRP (> 5N) in the group of patients at the moment of tocilizumab administration

Группы	Диапазон повышения уровня СРБ (> 5N) (N < 5 мг/л)		
	от 25 до 50 мг/л	от 51 до 100 мг/л	выше 100 мг/л
«в/в ТЦЗ», n = 6	3	0	3
$\chi^2 = 2,343; p = 0,310$			
«п/к ТЦЗ», n = 6	1	2	3

После введения ТЦЗ отмечалось снижение уровня СРБ в обеих группах, однако динамика снижения была разной (рис. 1).

Как видно из рис. 1, после введения ТЦЗ в группе «в/в ТЦЗ» четко прослеживалась тенденция к быстрому снижению уровня СРБ в течение 3 дней у пациентов с высоким его значением – более 100 мг/л, а при начальных показателях, не превышающих 50 мг/л, происходило умеренное снижение показателя, более выраженное в 1-е сут.

В группе «п/к ТЦЗ» снижение было плавным, равномерным и длительным (до 7 дней), хотя в одном случае наблюдалось плавное снижение концентрации СРБ с 250 до 212 мг/л за 3 дня и резкое до 60 мг/л к 7-му дню. Еще в одном случае резкое снижение в 1-й день сменилось плавным в последующие дни. При этом среди пациентов обеих групп не было случаев отсутствия снижения уровня СРБ или повторного нарастания показателей, что может быть обусловлено критерием включения в исследование «пациенты, выписанные с улучшением».

Средний уровень СРБ после введения ТЦЗ через сутки снизился в группе «в/в ТЦЗ» на 35,9%

от исходного, тогда как в группе «п/к ТЦЗ» только на 20,0%. К 7-му дню достигнуто среднее снижение уровня СРБ на 89,83 мг/л (86,98% от исходного) и на 83,86 мг/л (61,2% от исходного) в группах соответственно (F-критерий 0,945, $p = 0,455$), это свидетельствует о равном долгосрочном эффекте ТЦЗ при введении его разных форм.

Уровень ферритина у обоих пациентов (по одному в каждой группе), имевших его повышение более 2N при СРБ < 5N, снизился до уровня менее 2N на 3-и сут после введения ТЦЗ, к 7-м сут показатель нормализовался, учитывая единичные случаи, количественный анализ не проводился. Уровень СРБ у этих 2 пациентов оставался в пределах нормы в течение всего периода наблюдения.

Все пациенты как в группе «в/в ТЦЗ», так и в группе «п/к ТЦЗ» были выписаны из стационара с улучшением, что было условием включения в исследование, средняя продолжительность госпитализации составила 28,3 и 30,4 дня соответственно ($p > 0,05$).

Сроки нормализации уровня СРБ составили от 7 до 12 сут в группе «в/в ТЦЗ» и от 7 до 16 сут в груп-

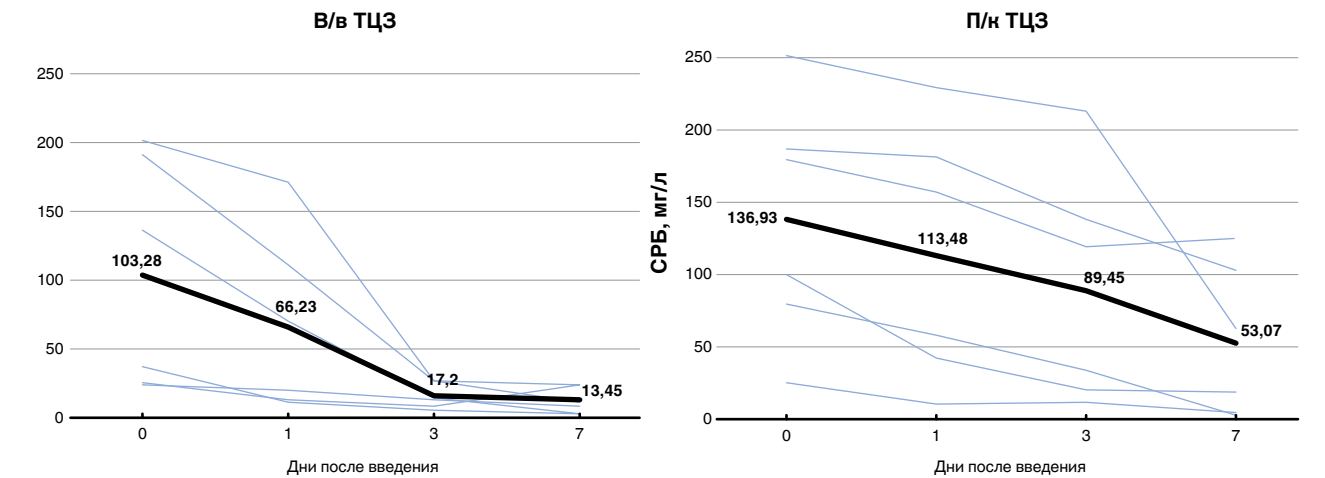


Рис. 1. Динамика уровня СРБ после введения ТЦЗ в группах
Fig. 1. Changes in CRP levels after tocilizumab administration in the groups of patients

пе «п/к ТЦЗ» ($p = 0,096$, критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

В качестве клинического примера проанализирована динамика СРБ в двух парах пациентов (по одному из каждой группы) с приблизительно одинаковым возрастом и уровнем СРБ на момент введения ТЦЗ (менее 50 мг/л одна пара и более 150 мг/л другая пара).

Пример 1 – женщина и мужчина в возрасте 51 года, у которых до введения ТЦЗ отмечался уровень СРБ в крови 25,6 и 26 мг/л соответственно. У женщины сопутствующих заболеваний не было, у мужчины были ожирение и гипертоническая болезнь. Женщине вводился ТЦЗ для в/в введения, мужчине – для п/к введения на 11-е и 9-е сут соответственно от начала заболевания. На 7-е сут после введения ТЦЗ уровень СРБ нормализовался у обоих пациентов, но у женщины с в/в введением отмечалось все дни последовательное снижение уровня СРБ (на 21,9% за 1-е сут), а у мужчины при п/к введении уже в 1-е сут значительно снизился (на 55,4%) уровень СРБ, потом к 3-м сут незначительно повысился и далее снижался равномерно (рис. 2). Это был единственный случай резкого снижения СРБ при п/к введении ТЦЗ среди наших наблюдений.

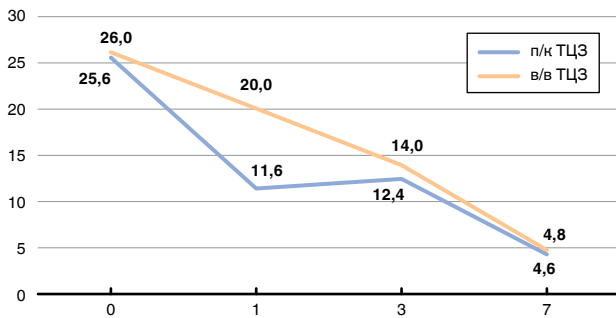


Рис. 2. Динамика уровня СРБ в мг/л у двух пациентов со стартовым значением показателя менее 50 мг/л

Fig. 2. Changes in CRP level, mg/L, in two patients with the initial level below 50 mg/L

Пример 2 – двое пациентов А и Б – мужчины в возрасте 44 и 40 лет, ТЦЗ вводился п/к пациенту А и в/в пациенту Б на 7-е и 6-е сут соответственно от начала заболевания. У пациента А в анамнезе сопутствующих заболеваний не было, у пациента Б имелось ожирение. На момент введения ТЦЗ уровень

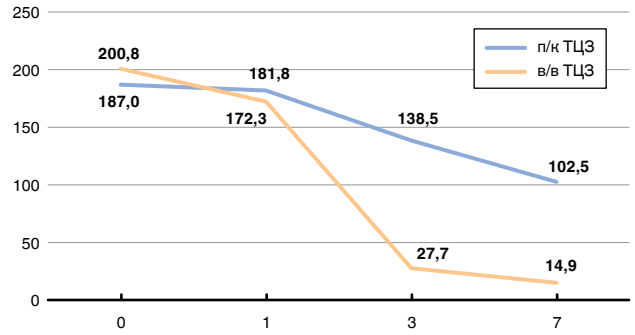


Рис. 3. Динамика уровня СРБ у двух пациентов со стартовым значением показателя более 150 мг/л

Fig. 3. Changes in CRP level in two patients with the initial level above 150 mg/L

СРБ составил 187 и 200,8 мг/л у пациентов А и Б. На 7-е сут у пациента А после п/к введения ТЦЗ снизился СРБ до 102,5 мг/л, а у пациента Б после в/в введения ТЦЗ – до 14,9 мг/л (рис. 3). При этом через 1 сут после введения ТЦЗ понижение СРБ при в/в введении было на 14,2%, а при п/к – на 8%, к 3-м сут отмечено значительное снижение СРБ (на 83,9% от уровня 1-х сут после введения), а при п/к введении все происходило плавно (снижение на 23,8%).

Анализ показателя на 15-е сут после введения ТЦЗ показал нормализацию показателя у обоих пациентов.

Закключение

Анализ данных небольшой когорты пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, находившихся на стационарном лечении, показал, что при развитии у пациентов цитокинового шторма эффективно применение ТЦЗ в обеих формах (как для внутривенного, так и для подкожного введения). При использовании ТЦЗ для внутривенного введения динамика показателя СРБ (особенно при высоких показателях – более 150 мг/л) более интенсивна, чем при подкожном введении.

Применение в/в- и п/к-формы ТЦЗ имело одинаковую долгосрочную эффективность: уровень СРБ к 7-м сут после введения препарата сопоставимо снижался в обеих группах, сроки полной нормализации показателя значимо не отличались. Разная динамика снижения уровня СРБ могла быть связана как с формой препарата, так и с другими факторами, установить которые не удалось.

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. Formina D.S., Lysenko M. A., Beloglazova I. P., Mutinova Z. Y., Poteschkina N. G., Samsonova I. V. et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with Tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia // *Pathog. Immun.* – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 327-341. doi: 10.20411/pai.v5i1.392.
2. Kim M. S., An M. H., Kim W. J., Hwang T.-H. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis // *PLoS Medicine.* – 2020. – Vol. 17, № 12. doi:10.1371/journal.pmed.1003501.
3. Mikulska M., Nicolini L. A., Signori A., Di Biagio A., Sepulcri C., Russo C. et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. e0237831. doi: 10.1371/journal.pone.0237831.
4. Moreno Garcia E., Rico Caballero V., Albiach L., Aguero D., Ambrosioni J., Bodro M. et al. Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection; 05.06.2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20113738>.
5. Nasir N., Mahmood S. F., Habib K., Khanum I., Jamil B. Treatment of ARDS and hyperinflammation in COVID-19 with IL-6 antagonist Tocilizumab: A tertiary care experience from Pakistan; 26.06.2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.23.20134072>.
6. Somers E. C., Eschenauer G. A., Troost J. P., Golob J. L., Gandhi T. N., Wang L. et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Jul. 11; ciaa954. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
7. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // *Clin. Immunology.* – 2020. – P. 108393.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Веселова Елена Игоревна

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

Каминский Григорий Дмитриевич

руководитель отдела инфекционной патологии.
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3016-6920

Ловачева Ольга Викторовна

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ,
123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2.

Нанаева Бэлла Александровна

заведующая отделением гастроэнтерологии.
E-mail: nanaeva1987@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1697-4670

REFERENCES

1. Formina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P., Mutinova Z.Y., Poteschkina N.G., Samsonova I.V. et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with Tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog. Immun.*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 327-341. doi: 10.20411/pai.v5i1.392.
2. Kim M.S., An M.H., Kim W.J., Hwang T.-H. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 2020, vol. 17, no. 12. doi:10.1371/journal.pmed.1003501.
3. Mikulska M., Nicolini L.A., Signori A., Di Biagio A., Sepulcri C., Russo C. et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 8, pp. e0237831. doi: 10.1371/journal.pone.0237831.
4. Moreno Garcia E., Rico Caballero V., Albiach L., Aguero D., Ambrosioni J., Bodro M. et al. Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection; 05.06.2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20113738>.
5. Nasir N., Mahmood S.F., Habib K., Khanum I., Jamil B. Treatment of ARDS and hyperinflammation in COVID-19 with IL-6 antagonist Tocilizumab: A tertiary care experience from Pakistan; 26.06.2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.23.20134072>.
6. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L. et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, Jul., 11, ciaa954. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
7. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin. Immunology*, 2020, pp. 108393.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.

Elena I. Veselova

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

Grigoriy D. Kaminskiy

Head of Infectious Pathology Department
Email: gregkaminski.gk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3016-6920

Olga V. Lovacheva

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

National Medical Research Center
of Coloproctology Named after A.N. Ryzhikh
2, Salyama Adilya St.,
Moscow, 123423.

Bella A. Nanaeva

Head of Gastroenterology Department.
Email: nanaeva1987@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1697-4670

Романов Роман Игоревич

заведующий отделением по обеспечению взаимодействия
со страховыми организациями.

E-mail: romigrom@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8775-1776

Roman I. Romanov

Head of Department
for Liaison with Insurance Companies.

Email: romigrom@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8775-1776

Веселов Алексей Викторович

руководитель отдела организационно-методического
управления и анализа качества медицинской помощи
по профилю «колопроктология».

E-mail: a_veselov82@mail.ru

ORCID: 0000-0003-3115-1787

Aleksey V. Veselov

Head of the Department for Statistics,
Reporting and Analysis of Medical Care Quality
in the Field of Coloproctology.

Email: a_veselov82@mail.ru

ORCID: 0000-0003-3115-1787

Поступила 17.12.2020

Submitted as of 17.12.2020

3,000+
сотрудников
2001
70+ год основания
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

www.r-pharm.com

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



Экспресс-идентификация положительных пробирок

5



Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда

6



Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг

7



Выявление микобактерий

4



Обработка диагностического материала

3



Окраска для микроскопии

2



Сбор диагностического материала



BD

Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 956-79-37
факс: +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики
и медицинской техники»
тел.: +7 (831) 257-76-21
факс: +7 (831) 257-76-20



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10)

Л. В. СЛОГОЦКАЯ^{1,2}, Е. М. БОГОРОДСКАЯ^{1,2}, Л. Ф. ШАМУРАТОВА¹, Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение двух подходов к проведению массового скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве.

Материалы и методы. Оценены два периода. I период (2014 г.), когда проводился пилотный проект скрининга по двухэтапной схеме: 1-й этап – всем детям и подросткам выполнялась проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (обследовано 1 429 395 человек), 2-й этап – лицам с нарастающей реакцией на пробу Манту проводилась кожная проба с АТР (аллергеном туберкулезным рекомбинантным – белок ESAT-6/CFP-10) (обследовано 219 888 человек). II период (2019 г.): детям от 0 до 7 лет (обследовано 711 869) – та же двухэтапная схема, а лицам 8-17 лет (обследовано 904 757) – только проба с АТР.

Результаты. Показано, что проба с АТР при скрининге позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза. При этом показатель выявляемости больных туберкулезом, лиц с посттуберкулезными изменениями и латентной инфекцией в десятки раз выше среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР по сравнению с пробой Манту. Проведение превентивной терапии лицам с положительной реакцией на АТР привело практически к отсутствию заболевания у них. За последние 7 лет снизилась численность лиц, впервые выявленных с туберкулезом, латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и с посттуберкулезными изменениями. Проведение превентивной терапии лицам с положительной реакцией на АТР способствует остановке развития туберкулезной инфекции и снижению пула ЛТИ среди детей и подростков.

Проба с АТР, по сравнению с пробой Манту, позволяет более эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития туберкулеза, что дает возможность проводить дообследование лишь этой целевой группы, экономя ресурсы.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, скрининг, иммунодиагностика, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диаскинтест, дети и подростки

Для цитирования: Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>

Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10)

L. V. SLOGOTSKAYA^{1,2}, E. M. BOGORODSKAYA^{1,2}, L. F. SHAMURATOVA¹, T. A. SEVOSTYANOVA¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to compare two approaches to mass screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow.

Subjects and methods. Two periods have been assessed. Period 1 (2014), when a pilot screening project was implemented in two stages: Stage 1 – all children and adolescents had Mantoux test with 2 TU PPD-L (1,429,395 people were tested), Stage 2 – a skin test with TRA (tuberculosis recombinant allergen – ESAT protein-6/CFP-10) was used in those with increasing induration as a response to Mantoux test (219,888 people were tested). Period 2 (2019): children from 0 to 7 years old (711,869 children were tested) were screened by the same two-stage scheme, and those 8-17 years old (904,757 people were tested) had the test with TRA only.

Results. It has been demonstrated that the test with TRA can be used as a screening tool and effectively identify patients with a high risk of tuberculosis development. At the same time, the rate of detection of tuberculosis patients, persons with post-tuberculosis changes and latent infection is tens times higher among persons with positive reactions to TRA test versus Mantoux test. The preventive therapy received by those positively responding to TRA test resulted in almost no disease in them. Over the past 7 years, the number of people newly diagnosed with tuberculosis, latent tuberculosis infection (LTBI) and post-tuberculosis changes has decreased. Preventive therapy in those with a positive result of TRA test helps to stop the progression of tuberculosis infection and reduce the pool of LTBI among children and adolescents.

TRA test versus Mantoux test, allows more effective selection patients with a high risk of developing tuberculosis, thus it is possible to carry out additional examination only of this target group and save resources.

Key words: tuberculosis infection, screening, immunodiagnostics, test with tuberculosis recombinant allergen, diaskintest, children and adolescents

For citations: Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 15-25. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>

Для корреспонденции:

Слогоцкая Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:

Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Из 10 млн новых случаев активного туберкулеза, ежегодно выявляемого в мире, приблизительно 10% приходится на детей в возрасте до 15 лет, что приводит примерно к 80 тыс. смертельных исходов [31].

Доля детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), у которых впоследствии развивается активное заболевание, значительно выше, чем среди взрослых [22].

Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не будут достигнуты без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ. Это имеет важное значение для стимулирования разработок новых диагностических тестов с высоким прогностическим значением – указанием на вероятность развития болезни среди тех, кто инфицирован *M. tuberculosis* (МБТ) [16, 19].

Профилактическое лечение лиц, подверженных риску реактивации ЛТИ, – ключевой компонент документа ВОЗ стратегии ликвидации туберкулеза «END-TB strategy» 2016-2035 [18].

Туберкулиновые пробы (ТП) основаны на определении повышенной чувствительности замедленного типа, возникшей вследствие заражения МБТ, нетуберкулезными микобактериями или иммунизации вакциной BCG (БЦЖ) [30]. Большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствуют в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и в нетуберкулезных микобактериях [10]. Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе) [28], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулезной инфекции) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсibilизацией нетуберкулезными микобактериями [7, 25].

У большинства лиц, инфицированных МБТ, клеточный иммунитет достаточно эффективен, чтобы МБТ не размножались, находясь внутри очага инфекции [20]. Это состояние ЛТИ, при котором жизнеспособность МБТ сохраняется и активация может наступить спустя много лет [12].

Попадание МБТ в организм может привести к двум различным результатам: устранению или сохранению возбудителя. В первом случае патоген устраняется либо из-за врожденных иммунных реакций (в этом случае ТП могут быть отрицательными) или из-за адаптивных иммунных реакций (в этом случае ТП могут быть положительными или отрицательными, в зависимости от того, были ли задействованы ответы Т-клеток) [24]. Однако если МБТ не элиминированы и сохраняются в очаге в жизнеспособном состоянии, то, как правило, иммунологические тесты будут положительны (но без клиничко-рентгенологических симптомов), то есть

это состояние ЛТИ. То есть положительный результат ТП автоматически не подразумевает наличия ЛТИ, так как люди, успешно устранившие инфекцию, могут иметь положительные реакции [12, 24].

Для выявления наличия туберкулезной инфекции у человека в мире используется в основном проба Манту (внутрикожная инъекция туберкулина). В России в последние годы эта проба применяется только в качестве первого этапа для выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет, а также при отборе детей на ревакцинацию вакциной БЦЖ в 7 лет согласно приказам Минздрава РФ [4, 5].

Секвенирование генома МБТ значительно продвинуло понимание биологии этого возбудителя [15].

Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis BCG* [17, 21] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее полно описанных антигенов, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1. На основе этих антигенов разработаны диагностические тесты, дифференцирующие инфекцию МБТ и вакцинацию BCG – тесты IGRA, в которых иммунный ответ анализируется по высвобождению интерферона (IFN-γ) – QuantiFERON-TB Gold и T-Spot.TB [11]. Но эти тесты не могут дифференцировать ЛТИ от активного туберкулеза.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан для внутрикожного теста аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат диаскинтест, который представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT-6-CFP-10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [1].

По результатам клинических испытаний, показавшим высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей, аллерген туберкулезный рекомбинантный (препарат диаскинтест) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения [6].

В последних обзорах стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза (END TB strategy) [18] определены приоритетные задачи, в том числе: разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза у детей, включая систематический скрининг (активный поиск случаев туберкулеза); выявление скрытой туберкулезной инфекции для сокращения пула лиц с ЛТИ. Биомаркер должен иметь низкую стоимость, быть пригодным для использования на уровне первичной медицинской

помощи. Особо подчеркивается, что диагностика туберкулеза в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, так как считается, что детский туберкулез оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения из-за его низкой контагиозности. Интерес к диагностике туберкулеза у детей набирает обороты в части изучения новых биомаркеров туберкулезной инфекции [2, 23].

В России дети с 1 года жизни подлежат ежегодной туберкулинодиагностике, момент первичного инфицирования МБТ фиксируется и они подлежат обследованию у фтизиатра. В настоящее время с 7-летнего возраста скрининг на туберкулез осуществляется постановкой пробы с АТР. При положительной реакции на пробу с АТР выполняются компьютерная томография (КТ), бактериологическое и молекулярно-генетическое обследование на МБТ, при диагностике туберкулеза проводится длительная контролируемая химиотерапия в условиях стационара, а при ЛТИ – химиопрофилактика в амбулаторных либо санаторных условиях. Проба с АТР проста в выполнении, применяется в настоящее время в рамках первичной медицинской помощи, ее стоимость аналогична стоимости пробы Манту.

Изучение результатов постановки пробы с АТР, проведенной при массовых обследованиях населения в г. Москве в 2012-2016 гг., показало высокую чувствительность теста (более 95%) при сплошном обследовании впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков. Отрицательные реакции как на пробу с АТР, так и на пробу Манту при туберкулезе встречаются в раннем детском возрасте (из-за несформированного иммунитета) и при ВИЧ-инфекции [28].

Высокие показатели чувствительности пробы получены и в других регионах страны [3, 9].

Вакцинация БЦЖ препятствует усиленной репликации микобактерий и сдерживает развитие туберкулезной инфекции. Если ребенок находится в постоянном контакте с бактериовыделителем, то такой защиты становится недостаточно и появляется положительная реакция на тест с АТР, которая свидетельствует о прогрессировании инфекции [8].

Одной из стратегий, настоятельно рекомендованных ВОЗ (2018) для ликвидации туберкулеза во всем мире, является систематическое тестирование для выявления и лечения ЛТИ не только у детей, но и у подростков и взрослых [19]. Но методы пока не определены.

Цель исследования: сравнение двух подходов к проведению массового скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве (I подход: двухэтапный – всем проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а затем только лицам с нарастанием реакции – проба с АТР; II подход: детям от 0 до 7 лет – та же двухэтапная схема, а детям и подросткам 8-17 лет – только проба с АТР).

Дизайн работы – сплошное наблюдательное исследование. Скрининг туберкулезной инфекции проводился в анализируемые годы в соответствии с приказами МЗ РФ и Департамента здравоохранения города Москвы.

Используемые для скрининга препараты: 1) туберкулин в стандартном разведении в дозе 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл для внутрикожного введения; 2) аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (препарат диаскинест) для внутрикожного введения в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл.

Для сравнения в г. Москве проанализированы: I подход, осуществлявшийся в 2014 г., когда проводилось пилотное исследование по двухэтапной схеме скрининга; II подход в период 2019 г., когда у детей от 0 до 7 лет использовалась та же двухэтапная схема скрининга, а детей и подростков 8-17 лет – только проба с АТР.

В 2014 г. обследовано с помощью пробы Манту 1 429 395 человек. В 2019 г. пробой Манту обследовано 711 869 детей в возрасте 0-7 лет, а дети и подростки 8-17 лет обследованы с использованием пробы с АТР (904 757 человек).

Все лица с положительной реакцией на АТР направлялись к фтизиатру, где им проводились КТ и другие исследования для диагностики или исключения туберкулеза. Дети и подростки с диагностированным туберкулезом направлялись на лечение в стационар. Другие, при исключении локальных поражений туберкулезного характера, наблюдались в VI группе диспансерного наблюдения (ГДН) с ЛТИ и получали превентивную химиотерапию. Лица, впервые выявленные с посттуберкулезными изменениями (ПТИ), наблюдались в IIIA ГДН и получали превентивную химиотерапию.

Проанализирована эффективность двух подходов к скринингу по таким показателям, как выявляемость туберкулеза, ЛТИ, ПТИ. Сведения о заболеваемости туберкулезом населения и отдельно в группах риска получены на основании официальной статистической отчетности (ф. 8, ф. 33).

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010. Использовали критерии описательной статистики, для оценки обобщаемости отдельных показателей, наряду с расчетом частоты (в %), определяли 95%-ный доверительный интервал (ДИ), статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В 2014 г. проба Манту была выполнена у 1 429 395 детей и подростков. Положительные реакции наблюдались у 1 058 191 (74,0%).

Пробы с АТР сделаны не всем детям с положительной реакцией на пробу Манту. Так, если положительная реакция расценивалась врачом как результат поствакцинальной аллергии, то проба с АТР не проводилась. Охват пробой с АТР на пилотных и непилотных территориях г. Москвы представлен в табл. 1.

В 2014 г. обследовано с помощью пробы с АТР 88 527 (8,4%) человек из 1 058 191 туберкулино-положительного. Охват на пилотных территориях составил 13,7%, на непилотных – 5,7%. Положительные реакции на пробу с АТР наблюдались всего у 3 573 (4%; 95%-ный ДИ 3,9-4,2%). Выявляемость туберкулеза среди них составила 3,9%, а процессов в фазе кальцинации – 3,0% (рис. 1). В пересчете на лиц с положительной реакцией на пробу Манту выявляемость составила всего 0,16 и 0,12% соответственно, что в 24 и 25 раз ниже соответственно, $p < 0,0001$.

В 2019 г. скрининг проводился по приказу МЗ РФ № 124н [4]. С помощью пробы Манту обследовано 711 869, или 95,9% подлежащих детей в возрасте 0-7 лет. Положительные результаты пробы отмечены у 513 814 (72,2%) из них (табл. 2), что объясняется высоким процентом поствакцинальной аллергии в этом возрасте. При подозрении на наличие туберкулезной инфекции (при нарастании реакции на пробу Манту или при появлении впервые положительной реакции) детям проводилась проба с АТР. Таких детей – 22 321, то есть 3,9% от туберкулино-положительных, отбор во многом зависит от субъективной оценки реакции, сравнении ее с предыдущей

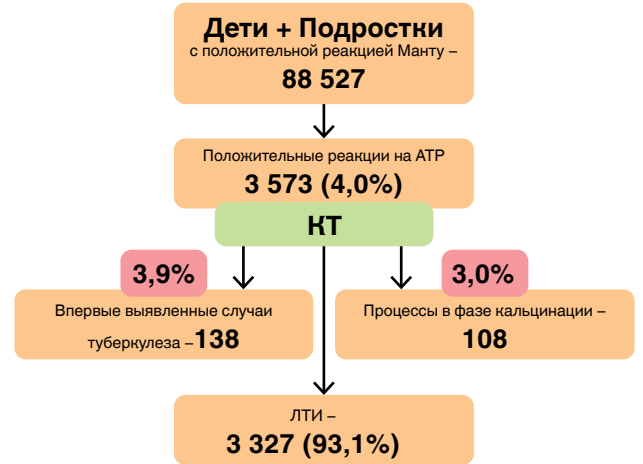


Рис. 1. Результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в 2014 г.

Fig. 1. Results of screening for tuberculous infection in children and adolescents in 2014

при наличии медицинской документации и других факторов. Из всех направленных на пробу с АТР положительные реакции отмечены у 398 (1,8%) детей, и им выполнили КТ-исследование. Среди них выявляемость туберкулеза составила 7,8% и ПТИ (процессов в фазе кальцинации) – 12,0%. В пересчете на лиц с положительными реакциями на пробу Манту выявляемость составила всего 0,14 и 0,21% соответственно, что в 55 и 57 раз меньше, чем среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР, $p < 0,0001$ (рис. 2).

Таблица 1. Результаты обследования детей и подростков пробой с АТР на пилотных и непилотных территориях г. Москвы в 2014 г.

Table 1. Results of screening with TRA test in children and adolescents in the pilot and non-pilot areas of Moscow in 2014

Округа г. Москвы	Охват пробой с АТР лиц с положительной пробой Манту		Реакция на пробу с АТР			
			сомнительная		положительная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пилотные	48 638	13,7	80	0,2	1557	3,2
Непилотные	39 889	5,7	162	0,4	2016	5,1
Всего	88 527	8,4	242	0,3	3573	4,0

Таблица 2. Скрининг туберкулезной инфекции у детей 0-7 лет в 2019 г.

Table 2. Screening for tuberculous infection in children of 0-7 years old in 2019

Единицы измерения	Обследовано при помощи пробы Манту	Результаты реакций на пробу Манту		Дообследовано при помощи пробы с АТР	Результаты реакций на пробу с АТР		Направлено к фтизиатру	Обследовано у фтизиатра	Выявлено впервые из туберкулиноположительных				
		сомнительный	положительный		сомнительный	положительный			с ЛТИ			с ПТИ (III А ГДН)	больных туберкулезом (I ГДН)
									ГДН				
абс	711 869	51 411	513 814	22 321	55	398	50 157	40 597	VI А	VI Б	VI В	48	31
									2 646	322	383		
%	100	7,2	72,2	3,9	0,2	1,8	100	80,9	0,5	0,06	0,07	0,09	0,06

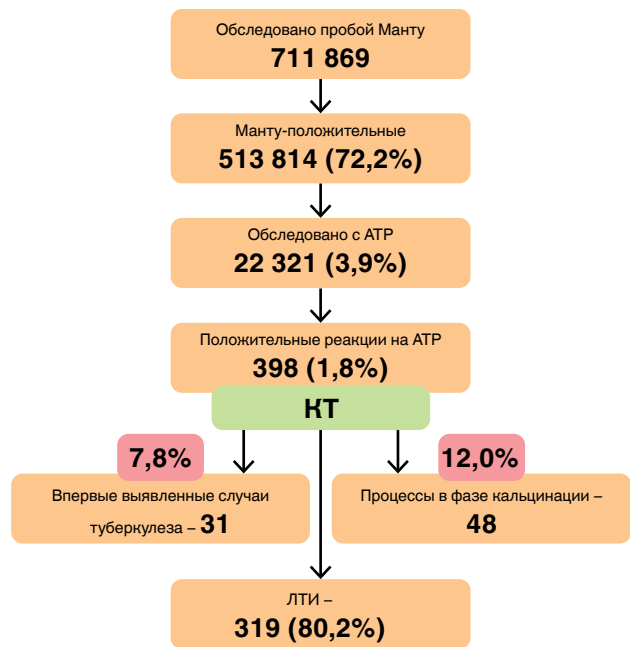


Рис. 2. Результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей 0-7 лет в 2019 г.

Fig. 2. Results of screening for tuberculous infection in children of 0-7 years old in 2019

В 2019 г. из группы детей 0-7 лет к фтизиатру на обследование были направлены не только дети с положительной реакцией на АТР, но, как и в прошлые

годы, с увеличившейся реакцией на пробу Манту – всего обследовано было 40 597 человек (табл. 2). В результате в VI ГДН взят впервые 3 351 человек, или 0,5% от обследованных пробой Манту, что почти в 1,5 раза меньше, чем в 2014 г., когда из этой возрастной группы было взято на учет по VI ГДН 4 835 человек с ЛТИ, или 0,8% от обследованных, $p < 0,001$ (табл. 3). Возможно, это связано не только с улучшением эпидемической обстановки в городе, но и в результате четкой дифференциации поствакцинальной аллергии при отрицательной пробе с АТР у детей с положительной пробой Манту.

В 2019 г. в VI ГДН было взято всего 8,2% от обследованных у фтизиатра, значимо ниже, чем в 2014 г., когда эта доля составила 10,8%, $p < 0,001$.

В 2019 г. детям и подросткам 8-17 лет скрининг проводился только с помощью пробы с АТР, обследовано 904 757 (96,8%) человек. Из них сомнительные и положительные реакции отмечены у 3 446 (0,38%; 95%-ный ДИ 0,37-0,39). Обследованы у фтизиатра 3 179 человек, или 0,35% (95%-ный ДИ 0,34-0,36) от обследованных с использованием пробы с АТР (табл. 4). Для сравнения, в 2014 г. еще при двухэтапном обследовании из этой возрастной группы (8-17 лет) обследовано у фтизиатра 73 016 человек (11,3% от туберкулиноположительных, или 8,8% от обследованных пробой Манту) (табл. 3). Столь низкий процент свидетельствовал о необоснованности направления к фтизиатру лиц с поствак-

Таблица 3. Результаты туберкулинодиагностики за 2014 г.
Table 3. Results of tuberculin testing in 2014

Возраст	Обследовано пробой Манту	Результаты реакции пробы Манту				Направлено в ПТД из туберкулино- положительных		Обследовано в ПТД от направленных		Взято в ГДН из туберкулиноположительных					
		сомнительные		положительные						VIA		VIB		VIB	
	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 3 лет	214 456	14 419	6,7	139 467	65,0	10 038	7,2	9 207	91,7	404	0,3	3	0,002	4	0,003
3-7 лет	381 399	29 032	7,6	269 966	70,8	37 726	14,0	35 764	94,8	3 665	1.4	370	0,14	389	0,14
0-7 лет	595 855	43 451	7,3	409 433	68,7	47 764	11,7	44 971	94,2	4 069	1,0	373	0,09	393	0,1
8-14 лет	660 147	53 703	8,1	511 524	77,5	63 748	12,5	60 066	94,2	3 121	0.6	954	0,19	1 188	0,23
Подростки 15-17 лет	173 393	13 668	7,9	137 234	79,1	13 868	10,1	12 950	93,4	90	0,07	233	0,17	119	0,09
Итого 8-17 лет	833 540	67 371	8,1	648 758	77,8	77 616	12,0	73 016	94,1	3211	0,5	1 187	0,2	1 307	0,2

Таблица 4. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков 8-17 лет в 2019 г.
Table 4. Screening for tuberculous infection in children and adolescents of 8-17 years old in 2019

Возраст детей	Обследовано при помощи АТР	Реакция на пробу с АТР				Направлено к фтизиатру	Обследовано у фтизиатра		Взято на учет					
		сомнительная		положительная					с ЛТИ (VI ГДН)		с ПТИ (IIIА ГДН)		с ТБ (I ГДН)	
	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
8-14 лет	672 562	275	0,04	1 964	0,3	2 065	2 019	97,8	1 850	91,6	97	4,8	17	0,8
15-17 лет	232 195	124	0,05	1 083	0,5	1 200	1 160	96,7	1 039	89,6	24	2,1	20	1,7
Итого 8-17 лет	904 757	399	0,04	3 047	0,34	3 265	3 179	97,4	2 889	90,9	121	3,8	37	1,2

цинальной аллергии и о низкой специфичности пробы Манту.

Выявляемость туберкулеза в возрастной группе 8-17 лет в 2019 г. среди 3 047 человек с положительной реакцией на АТР составила 1,2%, а процессов в фазе кальцинации – 3,8% (рис. 3, табл. 4).

При этом отмечены возрастные различия: в 8-14 лет выявляемость туберкулеза составила 0,8%, а в 15-17 лет – 1,7%, $p < 0,05$. Это объясняется более высокой заболеваемостью среди 15-17 летних (рис. 4). Показатели выявления ПТИ, напротив, выше у детей 8-14 лет – 4,8%, а в возрасте 15-17 лет – 2,1%, $p < 0,01$. Это объясняется тем, что первичное инфицирование чаще возникает у детей до 8 лет,

чем в более старшем возрасте. При возникновении локальной формы туберкулеза, если процесс не был выявлен на раннем этапе, возможно самоизлечение, поскольку дети были вакцинированы БЦЖ и имеют достаточный для этого иммунитет, поэтому у ребенка будет выявлен процесс в фазе кальцинации, так называемые ПТИ. При отсутствии изменений на КТ лица с впервые выявленной положительной реакцией на пробу с АТР получают превентивную терапию, что останавливает развитие туберкулезной инфекции и она переходит в фазу кальцинации. Учитывая это выявление, ПТИ при регулярном обследовании не свидетельствуют о поздней диагностике, так как такие процессы могут сформироваться в течение года, т. е. в период между двумя обследованиями.

Проанализированы 4 случая выявления локальных проявлений туберкулезной инфекции среди лиц с положительной реакцией на пробу с АТР. При взятии на диспансерный учет КТ органов грудной клетки не выявила у них патологии, они наблюдались в VI ГДН, где получали превентивную терапию. При контрольной КТ органов грудной клетки через год выявили кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах. Такие процессы можно отнести к случаям доклинического туберкулеза.

Проведение лицам с положительной реакцией на АТР превентивной химиотерапии резко снизило заболеваемость в группах риска. Снизилась и численность VI ГДН, с 2013 по 2019 г. число детей и подростков 0-17 лет, состоявших на учете в VI ГДН (полусумма числа детей на начало года + взятые на учет в течение года), снизилась в 4 раза – с 15 853

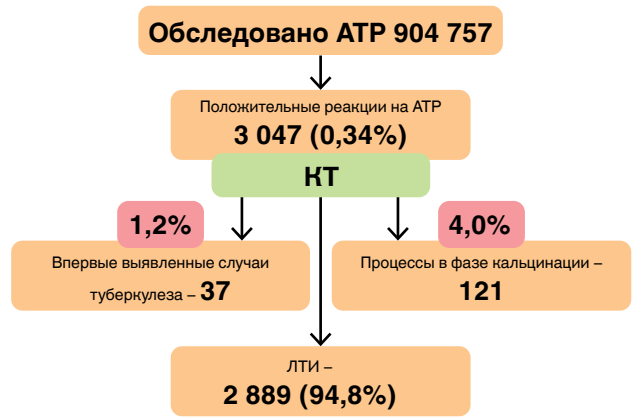


Рис. 3. Результаты скрининга туберкулезной инфекции у лиц 8-17 лет в 2019 г.

Fig. 3. Results of screening for tuberculous infection in persons of 8-17 years old in 2019

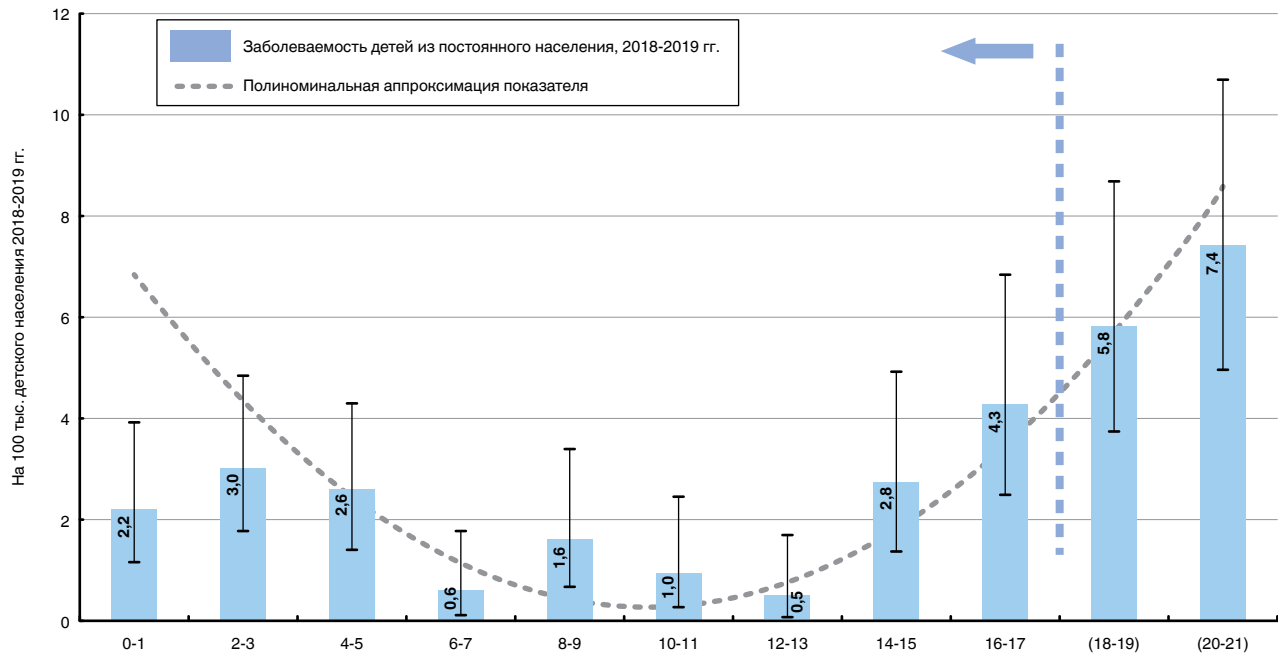


Рис. 4. Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в разных возрастных группах среди постоянного населения г. Москвы в 2018-2019 гг.

Fig. 4. Tuberculosis incidence in children and adolescents in different age groups among the resident population of Moscow in 2018-2019

до 3 660 человек. В 2017-2019 гг. среди 20 тыс. детей 0-17 лет, состоявших в VI ГДН, выявлено всего 3 случая активного туберкулеза.

Рост выявляемости детей с ПТИ отмечен после 2013 г. и объясняется широким использованием КТ органов грудной клетки у лиц с положительной реакцией на пробу с АТР.

У большинства детей эти изменения характеризуются как ограниченные, «малые», не обнаруживаемые при прямой рентгенографии. Снижение числа детей с впервые выявленными остаточными изменениями перенесенного туберкулеза может также косвенно свидетельствовать об улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу, раннем выявлении инфекции на стадиях ЛТИ и проведении превентивной терапии.

Если среди постоянных жителей г. Москвы сравнить соотношение числа детей, выявленных с ПТИ, к числу детей, выявленных с туберкулезом, то с 2013 по 2019 г. оно изменилось с 0,89 до 1,65, при снижении числа тех и других (табл. 5). Среди непостоянных жителей соотношение изменилось с 0,82 до 2,58 за счет более выраженного снижения числа заболевших туберкулезом с 97 до 36.

В связи с тем что дети с ПТИ получили превентивную химиотерапию, случаи заболевания из IIIA группы отсутствовали с 2015 по 2019 г., лишь один случай зарегистрирован в 2014 г.

Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (только пробой с АТР) более удобный и экономически выгодный. Однако перейти к нему в возрастной группе до 7 лет нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию БЦЖ осуществляется по наличию отрицательных реакций на пробу Манту. Таких детей в возрасте 7 лет в 2019 г. было 11 902 человека, или 11,7% (95%-ный ДИ 11,52-11,91) от обследованных. Практически все страны мира, за исключением 6 (5 из них постсоветские), отказались от ревакцинации детей, поскольку иммунитет сохраняется после вакцинации, проведенной в младенческом возрасте, по многим исследованиям, более 20 лет [26]. Отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией на пробу Манту также не всегда оправдан, поскольку

кожная отрицательная реакция не свидетельствует об отсутствии иммунитета после первой вакцинации, а является генетически детерминированной. Как проба Манту, так и ответы IGRA являются неполными показателями антимикобактериального иммунитета по ряду причин [13, 14, 27, 29].

Таким образом, можно с уверенностью считать, что переход на новый метод скрининга туберкулезной инфекции у лиц 8-17 лет на основе пробы с АТР доказал свою эффективность. По итогам 2019 г. в г. Москве продолжается снижение показателей заболеваемости детей (на 10,0% по сравнению с предыдущим годом), причем территориальные показатели заболеваемости детей и подростков примерно в 1,7-1,9 раза выше, чем таковые среди постоянных жителей столицы. В 2019 г. среди заболевших в г. Москве детей постоянные жители составили 56%, среди подростков – 55% (рис. 5, 6).

О своевременности выявления туберкулеза у детей свидетельствует тот факт, что 53% среди всех форм туберкулеза составили первичные формы: внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс. Доля очагового и инфильтративного туберкулеза составила по 20%. В клинической структуре у впервые выявленных детей отсутствуют тяжелые и распространенные процессы, а также такие формы, как милиарный туберкулез, менингит, мочеполовой туберкулез.

Заключение

Сравнение двух подходов к проведению массового скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве (I подход: двухэтапный – всем проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а затем по показаниям – проба с АТР; II подход: детям от 0 до 7 лет – та же двухэтапная схема, а детям и подросткам 8-17 лет – только проба с АТР) показало следующее:

1. Проба с АТР (по сравнению с пробой Манту) позволяет более эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития туберкулеза, обеспечивая направление на дообследование лишь этой целевой группы, экономя ресурсы.

Таблица 5. Численность впервые выявленных детей 0-17 лет с активным туберкулезом (I ГДН) и с посттуберкулезными изменениями (IIIA ГДН) в 2014-2019 гг. в г. Москве среди постоянного и непостоянного населения

Table 5. The number of children of 0-17 years old in whom active tuberculosis (Group I of Dispensary Follow-up) and post-tuberculosis changes (Group IIIA of Dispensary Follow-up) were detected in 2014-2019 in Moscow among permanent and non-permanent population

Годы	I ГДН			IIIA ГДН (численность и отношение к I ГДН)				
	всего	постоянное население	непостоянное население	всего	постоянное население	IIIA ГДН / I ГДН	непостоянное население	IIIA ГДН / I ГДН
2014	166	104	62	112	68	0,65	44	0,71
2015	163	93	70	198	108	1,16	90	1,29
2016	127	74	53	230	125	1,69	105	1,98
2017	107	60	47	252	125	2,08	127	2,70
2018	82	41	41	201	83	2,02	118	2,88
2019	82	46	36	169	76	1,65	93	2,58

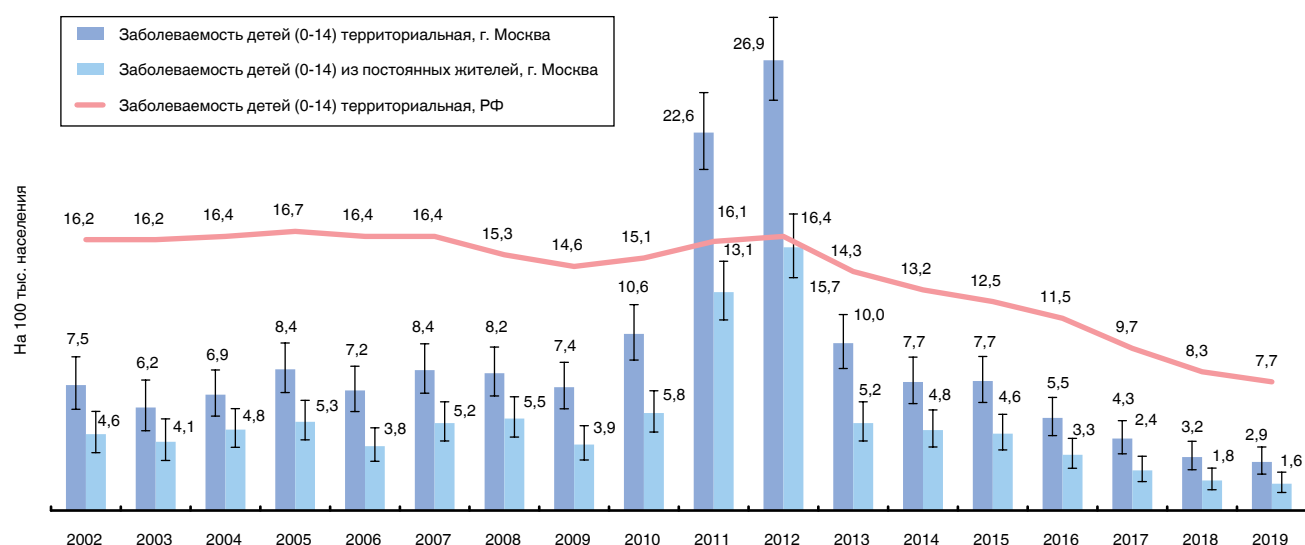


Рис. 5. Заболееваемость туберкулезом детей в г. Москве

Fig. 5. Tuberculosis incidence in children in Moscow

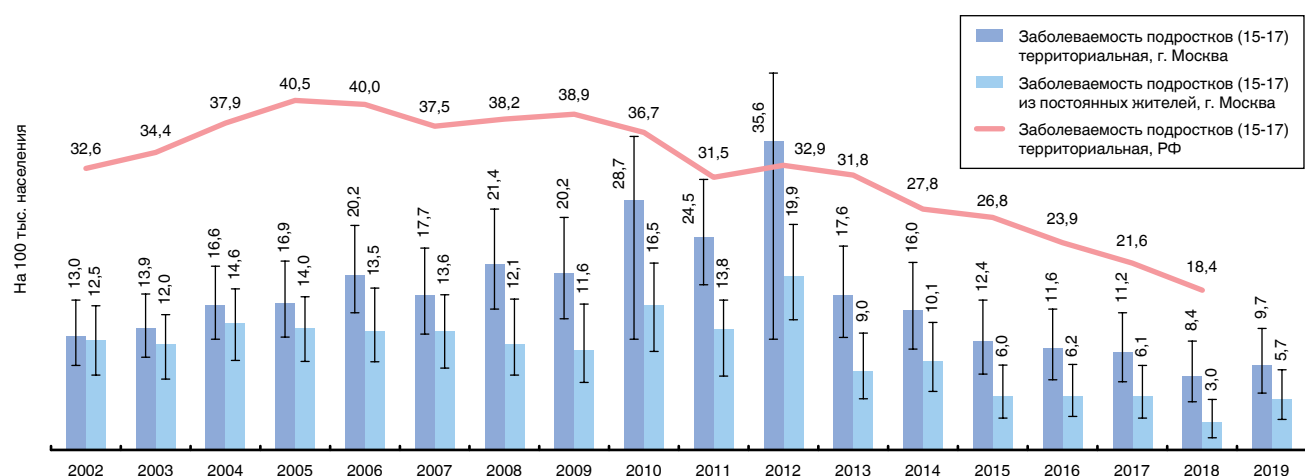


Рис. 6. Заболееваемость подростков в г. Москве

Fig. 6. Tuberculosis incidence in adolescents in Moscow

2. Проведение лицам 8-17 лет скрининга туберкулезной инфекции только пробой с АТР дает возможность исключить оценку пробы Манту, которая зависит от человеческого фактора (визуальная оценка, точность измерения, сравнение с предыдущими данными, наличие медицинской документации о проведенных ранее пробах).

3. Показатель выявляемости больных туберкулезом, лиц с ПТИ и ЛТИ в десятки раз выше среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР, чем с таковыми на пробу Манту.

4. Заболееваемость туберкулезом детей и подростков значительно снизилась за последние 7 лет,

также снизилась численность лиц с впервые выявленной ЛТИ (VI ГДН) и с впервые выявленными ПТИ (IIIА ГДН).

5. Преобладание впервые выявленных лиц с ПТИ над впервые выявленными случаями туберкулеза при снижении численности тех и других при регулярном обследовании свидетельствует не о позднем выявлении заболевания, а о доклиническом течении болезни на фоне хорошего иммунитета или под влиянием превентивной терапии у лиц с ЛТИ, выявляемой с помощью АТР. Формирование ПТИ без клинических проявлений активного заболевания возможно в течение года между двумя осмотрами.

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. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
2. 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>.
3. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
4. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
5. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». М-во здравоохранения России. – М., 2014. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855. «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
7. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Синицын М. В., Кудлай Д. А., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 136-146.
8. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
9. Старшинова А. А., Кудлай Д. А., Довгальук И. Ф., Басанцова Н. Ю., Зинченко Ю. С., Яблонский П. К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235. DOI: 10.24111/0031-403X-2019-98-4-229-235.
10. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physiochemical characterization and serological analyses // J. Biol. – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
11. Auguste P., Tsertsivadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T., Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation // Health Technology Assessment. – 2016. – Vol. 20, № 38. – P. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.
12. Barry C., Boshoff H. I., Dartois V., Dick T., Ehrt S., Flynn J. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies // Nat. Rev. Microbiol. – 2009. – Vol. 7. – P. 845-855.
13. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1317-1325.
14. Cobat A., Gallant C., Simkin L., Black G., Kim S., Hughes J. et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206 (12): 2583-91. DOI: 10.1084 / jem.20090892.
15. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
16. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
17. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 3285-3290.
18. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization, - Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2017).
1. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
2. 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>.
3. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
4. Edict no. 124n as of March 03, 2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)
5. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) M-vo Zdravookhraneniya Rossii Publ., Moscow, 2014. Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
6. Edict no. 855 as of October 29, 2009 by Russian Ministry of Health and Social Development. On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of March 21, 2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
7. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sinityn M.V., Kudlay D.A., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Screening of tuberculosis infection with various options for the use of recombinant tuberculosis allergen in children and adolescents in Moscow. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 136-146. (In Russ.)
8. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
9. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatriya*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24111/0031-403X-2019-98-4-229-235.
10. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physiochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1-18.
11. Auguste P., Tsertsivadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T., Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2016, vol. 20, no. 38, pp. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.
12. Barry C., Boshoff H.I., Dartois V., Dick T., Ehrt S., Flynn J. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009, vol. 7, pp. 845-855.
13. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 9, pp. 1317-1325.
14. Cobat A., Gallant C., Simkin L., Black G., Kim S., Hughes J. et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 2009, vol. 206(12), 2583-91. doi: 10.1084 / jem.20090892.
15. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544.
16. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
17. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, vol. 38, pp. 3285-3290.
18. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization, Geneva, 2015. (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, Accessed 18 July 2017).

19. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. – Geneva, 2018.
20. Lin P, Ford C., Coleman M., Myers A., Gawande R., Ioerger T. et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing // *Nature Med.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 75-79.
21. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
22. Marais B., Gie R., Schaaf H., Hesselting A., Obihara C., Starke J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis – a critical review of literature from the pre-chemotherapy era // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – № 8. – P. 392-340.
23. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges // *EBioMedicine.* – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
24. Pai M., Behr M., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. et al. Tuberculosis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2016. – Vol. 2. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
25. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect // *Arch. Environ. Health.* – 1967. – Vol. 15, № 6. – P. 792-808.
26. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.
27. Simmons J., Stein C., Chetan S., Campo M., Alter G., Fortune S. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Nat. Rev. Immunol.* – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. 575-589. doi:10.1038/s41577-018-0025-3.
28. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *Plos ONE.* – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0208705.
29. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB // *PLoS ONE.* – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5420.
30. Vukmanovic-Stejic M., Reed J., Lacy K. et al. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans // *Immunol. Lett.* – 2006. – Vol. 107, № 2. – P. 93-100.
31. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1> (accessed Nov. 2020).
19. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. Geneva, 2018.
20. Lin P, Ford C., Coleman M., Myers A., Gawande R., Ioerger T. et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nature Med.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 75-79.
21. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.*, 1996, vol. 178, pp. 1274-1282.
22. Marais B., Gie R., Schaaf H., Hesselting A., Obihara C., Starke J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis – a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, no. 8, pp. 392-340.
23. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
24. Pai M., Behr M., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. et al. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, vol. 2. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
25. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect. *Arch. Environ. Health.*, 1967, vol. 15, no. 6, pp. 792-808.
26. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.
27. Simmons J., Stein C., Chetan S., Campo M., Alter G., Fortune S. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 575-589. doi:10.1038/s41577-018-0025-3.
28. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *Plos ONE*, 2018, vol. 13, no. 12, pp. e0208705.
29. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 5, pp. e5420.
30. Vukmanovic-Stejic M., Reed J., Lacy K. et al. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans. *Immunol. Lett.*, 2006, vol. 107, no. 2, pp. 93-100.
31. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1> (Accessed Nov. 2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Слогоцкая Людмила Владимировна
доктор медицинских наук, заведующая
научно-клиническим отделом.
E-mail: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Богородская Елена Михайловна
доктор медицинских наук, директор.
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department,
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014.

Ludmila V. Slogotskaya
Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Clinical Department.
Email: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Elena M. Bogorodskaya
Doctor of Medical Sciences, Director.
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

Шамуратова Луиза Фазыловна

заведующая отделением фтизиопедиатрической помощи
организационно-методического отдела.

E-mail: lshamuratova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

Севостьянова Татьяна Александровна

доктор медицинских наук, заведующая детским
консультационно-диагностическим отделением.

E-mail: sewata@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>

Luiza F. Shamuratova

Head of Pediatric Phthisiologic Care Unit of Statistic and
Reporting Department.

Email: lshamuratova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

Tatiana A. Sevostyanova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Pediatric Consulting Diagnostic Department.

Email: sewata@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>

Поступила 14.09.2020

Submitted as of 14.09.2020



ФАРМАСИНТЕЗ

ПРОТУБУТИН®

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пиразинамид 600 мг + Протионамид 25 мг + Рифабутин 75 мг + Пиридоксин 15 мг



Показания к применению

- ▶ Туберкулёз (различные формы и локализации), в составе комплексной терапии.
- ▶ У больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза (с установленной чувствительностью к компонентам препарата).
- ▶ Хронический полирезистентный туберкулёз.
- ▶ В эмпирических режимах лечения остро прогрессирующего туберкулёза у впервые выявленных больных, с высоким риском лекарственной устойчивости в интенсивной фазе лечения.
- ▶ Туберкулёз, ассоциированный с ВИЧ инфекцией.

Способ применения и дозы

Взрослым внутрь, после еды по 3-4 таблетки в сутки однократно.

При плохой переносимости допускается прием суточной дозы в 2-3 приема.

Срок годности

4 года.

ЛСР-008176/10 Реклама.

8 800 100-15-50

pharmasintez.com



МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе

З. М. ЗАГДЫН¹, И. ЧЖАО^{1,2}, Е. Г. СОКОЛОВИЧ^{1,3}, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,3}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²Мичиганский университет, Энн-Арбор, Мичиган, США

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение динамики заболеваемости и распространенности МЛУ-туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в СЗФО и его регионах за 2007-2018 гг.

Материалы и методы. Использованы данные из формы ФСН № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» за 2007-2018 гг., материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, информация из дополнительно разработанных авторами таблиц. Применялись методы эпидемиологические, статистические, различия между переменными устанавливались по коэффициенту Фишера на базе программы Statistica.

Результаты. Рост заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией наиболее высок в регионах с низкой кумуляцией ВИЧ-инфекции: Архангельской, Псковской областях и Республике Коми. МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2018 г. был наиболее распространен в Ленинградской области (37,7%), Республике Коми (32,2%) и Новгородской области (29,3%), в Республике Карелия не было выявлено ни одного случая МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, в Псковской области – 2,4% случаев. Эффективность курса химиотерапии туберкулеза по IV-V режимам среди когорты с МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией была статистически значимо ниже, чем всей когорты с МЛУ-ТБ: 41,4% против 61,5% ($p < 0,04$).

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция, заболеваемость, распространенность, эффективность лечения

Для цитирования: Загдын З. М., Чжао И., Соколович Е. Г., Яблонский П. К. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 27-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32>

MDR tuberculosis and HIV infection in the North-Western Federal District

Z. M. ZAGDYN¹, Y. ZHAO^{1,2}, E. G. SOKOLOVICH^{1,3}, P. K. YABLONSKIY^{1,3}

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

²University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

³St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to study changes in MDR tuberculosis incidence and prevalence among patients with HIV infection in the North-Western Federal District and its regions in 2007-2018.

Subjects and methods. The data from FSN Form No. 61 on Information on HIV Infected Patients Contingents for 2007-2018, materials of Federal Research Institute for Health Organization and Informatics by the Russian Ministry of Health, information from tables additionally developed by the authors were used. Epidemiological and statistical methods were applied; the differences between the variables were established by the Fisher coefficient based on the Statistica software.

Results. The increase in the incidence of TB/HIV co-infection is the highest in regions with the low cumulation of HIV infection: Arkhangelsk, Pskov Regions and the Komi Republic. In 2018, MDR TB among HIV patients with HIV was the most prevalent in Leningrad Region (37.7%), the Komi Republic (32.2%) and Novgorod Region (29.3%), while in the Republic of Karelia, there was not a single case of MDR TB detected among HIV patients, in Pskov Region – 2.4% of cases. The efficacy of tuberculosis chemotherapy by regimens IV-V among the MDR TB/HIV cohort was statistically significantly lower than that of the entire MDR TB cohort: 41.4% versus 61.5% ($p < 0.04$).

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, HIV infection, incidence, prevalence, treatment effectiveness

For citations: Zagdyn Z.M., Zhao Y., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K. MDR tuberculosis and HIV infection in the North-Western Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 27-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32>

Для корреспонденции:
Загдын Зинаида Мойсеевна
E-mail: dinmetyan@mail.ru

Correspondence:
Zinaida M. Zagdyn
Email: dinmetyan@mail.ru

Туберкулез (ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) является проблемой, с которой столкнулась мировая система здравоохранения [12, 17]. За последние несколько лет распространение лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза снизило эффективность и усложнило лечение ТБ, особенно у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [4, 8, 10, 13].

В мире в 2018 г. было зарегистрировано пол-миллиона случаев заболевания ТБ, устойчивым к рифампицину, из которых 78,0% являются случаями ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ): наибольшее число заболеваний МЛУ-ТБ в Индии (27%), Китае (14%) и России (9%), странах постсоветского пространства [14].

Пациенты с ТБ/ВИЧ-и, по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, более подвержены риску МЛУ-ТБ и имеют меньшую эффективность его лечения [1, 7, 9, 11, 15, 16]. В России у 32,0-56,0% ЛЖВ с прогрессирующей стадией ВИЧ-инфекции выявляется активная форма ТБ [3]. В Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), где ТБ хорошо контролируется, доля пациентов с ТБ/ВИЧ-и с 2013 по 2017 г. выросла в 3,9 раза, что в случае отсутствия должного внимания приведет к замедлению темпа снижения заболеваемости ТБ [2, 5].

Цель исследования: изучение динамики заболеваемости и распространенности МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в СЗФО и его регионах за 2007-2018 гг.

Материалы и методы

Проведено сравнение динамики показателей заболеваемости и распространенности ТБ/ВИЧ-и на 100 тыс. населения в России в целом и СЗФО, включая его регионы за 12-летний период (с 2007 по 2018 г.). Распространение МЛУ-ТБ среди ЛЖВ изучалось по экстенсивным показателям: доле МЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции и среди состоящих на диспансерном учете (ДУ) пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В основу исследования легли данные, полученные из формы ФСН № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». Информация о

распространении МЛУ-ТБ среди ЛЖВ в указанной форме стала доступной лишь с 2016 г., в связи с этим сравнительный анализ динамики распространения МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией проведен за 2016-2018 гг.

Эффективность лечения когорты пациентов с МЛУ-ТБ среди ЛЖВ от 2016 г. оценивалась по данным, полученным из дополнительно разработанных авторами и рассылаемых в регионы таблиц, в сравнении с данными общей когорты пациентов с МЛУ-ТБ от 2016 г. в регионах СЗФО по материалам ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [6]. Применялись эпидемиологические, статистические методы, оценивалось ранговое распределение регионов, различия между переменными устанавливались по коэффициенту Фишера на базе программы Statistica.

Результаты

В СЗФО показатель заболеваемости ТБ/ВИЧ-и за последние 12 лет (2007-2018 гг.) вернулся к первоначальному уровню с нулевым приростом (табл. 1), показатель распространенности удвоился (49,5%, $p < 0,01$). В России прирост заболеваемости ТБ/ВИЧ-и составил 128,6%, распространенности – 179,2% ($p < 0,01$).

Темпы прироста показателей заболеваемости и распространенности ТБ/ВИЧ-и за обзорный период увеличились во всех регионах СЗФО, за ис-

Таблица 1. Динамика показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией за 2007-2018 гг. в регионах Северо-Западного федерального округа (на 100 тыс. населения, %, ф. № 61)

Table 1. Changes in TB/HIV co-infection incidence and prevalence in 2007-2018 in the regions of the North-Western Federal District (per 100,000 population, %, Form no. 61)

Регионы	Заболеваемость ТБ/ВИЧ-и (на 100 тыс. населения)					Распространенность ТБ/ВИЧ-и (на 100 тыс. населения)				
	2007 г.	2018 г.	темп прироста (%)	p	ранг	2007 г.	2018 г.	темп прироста (%)	p	ранг
РФ	4,2	9,6	128,6	$< 0,01$	x	10,1	28,2	179,2	$< 0,01$	x
СЗФО	5,2	5,2	0,0	0,48	x	9,3	13,9	49,5	$< 0,01$	x
Арх	0,2	1,4	600,0	$< 0,01$	11	0,4	1,0	150,0	$< 0,01$	6
Вол	1,1	2,2	100,0	0,12	6	1,1	3,2	190,9	$< 0,01$	7
Клг	12,9	5,8	-55,0	$< 0,01$	2	20,6	28,9	40,3	$< 0,01$	4
Кар	0,9*	1,6	77,8	0,32	4	26,6**	8,1	-69,5**	0,48	2
Коми	1,2	4,4	266,7	$< 0,01$	10	2,6	8,1	211,5	$< 0,01$	8
Лен	4,9	8,8	79,6	$< 0,01$	5	12,2	22,2	82,0	$< 0,01$	5
Мурм	2,3	4,7	104,3	0,07	7	3,4	14,0	311,8	$< 0,01$	9
Нов	2,4	5,3	120,8	$< 0,01$	8	2,4	16,5	587,5	$< 0,01$	11
Псков	1,0	3,2	220,0	$< 0,01$	9	2,0	13,3	565,0	$< 0,01$	10
СПб	5,4	6,2	14,8	$< 0,01$	3	12,6	14,7	16,7	$< 0,01$	3
НАО	0,0	0,0	0,0	-	1	0,0	0,0	0,0	$< 0,01$	1

Примечание: * – данные за 2008 г., ** – учтен контингент с ТБ/ВИЧ-и, прибывший в УИС региона с других территорий России.

Здесь и далее – Архангельская (Арх), Вологодская (Вол), Калининградская (Клг), Ленинградская (Лен), Мурманская (Мурм), Новгородская (Нов), Псковская (Псков) области, Республики (Карелия (Кар) и Коми (Коми), Ненецкий автономный округ (НАО) и Санкт-Петербург (СПб)

ключением Калининградской области и Республики Карелия. Калининградская область оказалась единственным регионом с отрицательным темпом прироста показателей заболеваемости ТБ/ВИЧ-и (-55,0%) за последние 12 лет ($p < 0,01$).

Отрицательный темп прироста показателей распространенности ТБ/ВИЧ-и в Республике Карелия (-69,5%) обусловлен влиянием проведенных организационных мер в уголовно-исполнительной системе (УИС) и не отражает истинную эпидемическую ситуацию в регионе. В учреждения УИС этого региона в 2007 г. были перемещены пациенты с ТБ/ВИЧ-и с других территорий, повлиявшие на динамику показателей распространенности ТБ/ВИЧ-и.

В Санкт-Петербурге темпы прироста заболеваемости и распространенности ТБ/ВИЧ-и значительно замедлились. В Ленинградской области это снижение оказалось менее выраженным.

Обращает внимание высокий темп прироста заболеваемости ТБ/ВИЧ-и в Архангельской ($p < 0,01$), Псковской ($p < 0,01$) областях и Республике Коми ($p < 0,01$). В этих регионах темпы прироста показателей распространенности ТБ/ВИЧ-и оказались также высокими, включая и Мурманскую область. По динамике заболеваемости ТБ/ВИЧ-и первые три ранговые места принадлежат НАО, Калининградской области и Санкт-Петербургу, последние три – Архангельской области, Республике Коми и Псковской области, другие регионы занимают промежуточные ранговые места. По динамике распространенности ТБ/ВИЧ-и первые три ранговые места отведены НАО, Республике Карелия и Санкт-Петербургу, последние три – Новгородской, Псковской и Мурманской областям, другие регионы расположились на промежуточных ранговых местах.

Доля МЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев ТБ/ВИЧ-и в России в целом за 2016-2018 гг. (табл. 2) увеличилась ($p < 0,05$).

В СЗФО эта доля за указанный период статистически значимо снизилась с 32,0 до 11,3% ($p < 0,05$). В регионах СЗФО новые случаи МЛУ-ТБ среди ЛЖВ выявлялись неравномерно. По данным 2018 г., впервые выявленные случаи МЛУ-ТБ среди лиц с ВИЧ-инфекцией чаще всего были установлены в Вологодской области, со статистически значимым ростом показателя за 2016-2018 гг. ($p < 0,05$), Республике Коми ($p < 0,05$), Архангельской области ($p > 0,05$), менее всего – в Мурманской ($p > 0,05$), Калининградской ($p < 0,05$) и Псковской ($p > 0,05$) областях. Значимое снижение доли впервые выявленных случаев МЛУ-ТБ среди ЛЖВ за 2016-2018 гг. также отмечено в Санкт-Петербурге ($p < 0,05$). В Ленинградской области такое снижение не было статистически значимым ($p > 0,05$).

Среди состоящих на ДУ пациентов с ТБ/ВИЧ-и в СЗФО в 2018 г. более ¼ части имели МЛУ-ТБ, без статистически значимого роста их числа за 2016-2018 гг. ($p > 0,05$). Случаи МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на ДУ по ТБ, в Санкт-Петербурге, Калининградской и Вологодской областях составили более 20,0%, без статистически значимого роста показателей ($p > 0,05$), кроме Вологодской области, где доля таких пациентов достоверно увеличилась с 5,0 до 21,9% ($p < 0,04$) за 2016-2018 гг. соответственно.

В Республике Коми и Ленинградской области более ½ части пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на ДУ по ТБ в 2018 г., имели МЛУ-ТБ, со статистически значимым увеличением их числа за 2016-2018 гг. в Ленинградской области ($p < 0,03$). Рост доли пациентов с МЛУ-ТБ среди ЛЖВ, состоящих на ДУ по ТБ, также отмечен в Новгородской

Таблица 2. Туберкулез с МЛУ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в регионах СЗФО в 2016-2018 гг. (абс. число, %, ф. № 61)

Table 2. MDR tuberculosis with concurrent HIV infection in 2016-2018 in the regions of the North-Western Federal District (abs. number, %, Form no. 61)

Регионы	Впервые выявленные случаи МЛУ-ТБ в структуре заболеваемости ТБ/ВИЧ-и					МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на ДУ по ТБ					
	2016 г.		2018 г.		p	2016 г.		2018 г.		ранг (2018 г.)	p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		
Рф	2 180	14,8	2 367	16,7	< 0,05	6 976	15,9	8 549	20,6	x	> 0,05
СЗФО	291	32,0	82	11,3	< 0,05	432	22,1	516	26,5	x	> 0,05
Арх	2	12,5	4	26,7	> 0,05	1	14,3	3	15,0	4	-
Вол	1	3,4	8	30,8	< 0,05	1	5,0	14	21,9	6	< 0,04
Нлг	11	20,8	2	3,4	< 0,05	83	25,1	69	23,8	7	> 0,05
Нар	4	25,0	1	10,0	> 0,05	10	32,3	0	0,0	1	-
Коми	1	2,7	10	27,0	< 0,05	25	37,9	29	32,2	9	> 0,05
Лен	25	9,6	12	7,5	> 0,05	95	17,6	155	37,7	10	< 0,03
Мурм	1	1,9	1	2,9	> 0,05	2	1,8	9	8,6	3	-
Нов	4	15,4	2	6,3	> 0,05	13	18,1	29	29,3	8	< 0,05
Псков	2	10,5	1	5,0	> 0,05	2	5,0	2	2,4	2	-
СПб	240	60,2	41	12,3	< 0,05	200	27,0	206	20,9	5	> 0,05
НАО	0	0,0	0	0,0	-	0	0,0	0	0,0	1	-

области ($p < 0,05$). В Архангельской, Псковской, Мурманской областях случаи МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на ДУ по ТБ, единичны. В Карелии такие случаи в 2018 г. не регистрировались, хотя в 2016 г. их было 10, или 32,3% от состоящих на ДУ по ТБ пациентов с ВИЧ-инфекцией.

При ранжировании первые три ранговые места по показателям распространения МЛУ-ТБ среди ЛЖВ, состоящих на ДУ по ТБ в 2018 г., принадлежат НАО (0 случаев ТБ/ВИЧ-и), Республике Карелия (0 случаев МЛУ-ТБ), Псковской и Мурманской областям (единичные случаи МЛУ-ТБ). Последние три ранговые места занимают Новгородская область, Республика Коми и Ленинградская область как регионы с высоким распространением МЛУ-ТБ среди пациентов с ТБ/ВИЧ-и. Другие регионы расположены на промежуточных ранговых местах.

При анализе эффективности курса химиотерапии ТБ (ЭКХТ) по IV-V режимам у ВИЧ-позитивных пациентов с МЛУ-ТБ в когорте 2016 г. по девяти регионам СЗФО получены следующие результаты (табл. 3).

Единичные случаи МЛУ-ТБ у ЛЖВ, установленные в Архангельской, Вологодской, Псковской областях, имеют положительный исход туберкулезного процесса. В Республике Карелия из 10 ВИЧ-позитивных пациентов с МЛУ-ТБ эффективное лечение зафиксировано только у 2. В большинстве регионов ЭКХТ у ВИЧ-позитивных пациентов с МЛУ-ТБ составила более 40,0%, включая Калининградскую и Ленинградскую области, где число таких пациентов было больше, чем в других регионах. При этом в Ленинградской области ЭКХТ в общей когорте пациентов с МЛУ-ТБ была статистически значимо

выше, чем среди когорты с МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией ($p < 0,05$).

По СЗФО в целом ЭКХТ среди когорты ВИЧ-позитивных пациентов с МЛУ-ТБ оказалась ниже, чем в общей когорте пациентов с МЛУ-ТБ, 41,4% против 61,5% ($p < 0,04$). Эти результаты косвенно указывают на сложности в достижении положительного исхода МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Заключение

На фоне высоких темпов роста показателей заболеваемости и распространенности ТБ/ВИЧ-и в регионах с низкой кумуляцией случаев ВИЧ-инфекции (Архангельская, Псковская, Мурманская области, Республика Коми) и, наоборот, выраженного их снижения или замедления в регионах с высокой концентрацией случаев ВИЧ-инфекции (Ленинградская, Калининградская области и Санкт-Петербург) отмечается неравномерность выявления и распространения МЛУ-ТБ среди ЛЖВ в СЗФО. Определенной закономерности распространения МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией с динамикой показателей заболеваемости и распространенности ТБ/ВИЧ-и в регионах СЗФО не прослеживается. Тем не менее имеется тенденция к росту доли новых случаев МЛУ-ТБ среди ЛЖВ в регионах с высоким темпом роста заболеваемости ТБ/ВИЧ-и (Архангельская, Вологодская, Мурманская области, Республика Коми) и, напротив, отмечается снижение доли впервые выявленного МЛУ-ТБ среди ЛЖВ в регионах с выраженным снижением заболеваемости ТБ/ВИЧ-и (Калининградская область и Санкт-Петербург).

Таблица 3. Эффективность курса химиотерапии туберкулеза по IV-V режимам в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией 2016 г. по девяти регионам СЗФО (абс., %, ф. № 61, данные ЦНИИОИЗ и дополнительных таблиц)

Table 3. Chemotherapy efficacy, regimens IV-V, in the cohort of HIV patients in 2016 in nine regions of the North-Western Federal District (abs. number, %, Form no. 61, data of Federal Research Institute for Health Organization and Informatics and additional tables)

Регионы		СЗФО	Арх	Вол	Клг	Кар	Коми	Лен	Мурм	Нов	Псков
Общая когорта с МЛУ-ТБ*	абс.	1 712	142	78	148	131	125	227	100	104	108
	% ЭКХТ	61,5	65,5	52,6	62,2	46,6	52,0	61,7	56,0	70,2	38,9
Когорта с МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией**	абс.	232	1	1	83	10	25	95	2	13	2
	% *** ЭКХТ	41,4	100,0	100,0	42,2	20,0	40,0	41,1	0,0	46,2	100,0
p	x	$< 0,04$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	0	$> 0,05$	$> 0,05$

Примечание: * – данные ЦНИИОИЗ, ** – данные ф. № 61, *** – данные дополнительных таблиц. ЭКХТ – эффективность курса химиотерапии

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачам-фтизиатрам в регионах СЗФО за помощь в сборе дополнительного материала для этой публикации.

Gratitude. The authors express their deepest gratitude to phthisiologists in regions of the North-Western Federal District for their help in collecting additional data for this publication.

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., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
2. Загдын З. М. Организация выявления туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем ее распространенности // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 2.
3. Зими́на В. Н., Батыров Ф. А., Зюзя Ю. Р., Кравченко А. В. и др. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики // Инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 45-50.
4. 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.
5. Носик М. Н., Рыманова И. В., Севостьянихин С. Е., Рыжов К. А., Собкин А. Л. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) у впервые выявленных больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ // Успехи медицинской микологии. – 2018. – С. 260-262.
6. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2017-2018 гг. Статистические материалы. – М., 2019. – 60 с.
7. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.
8. Стерликов С. А., Васильева И. А., Тестов В. В. Эффективность лечения больных туберкулезом: проблемы и пути решения // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 146-147.
9. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
10. Ahmed A., Rakshit S., Vyakarnam A. HIV-TB co-infection: Mechanisms that drive reactivation of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infection // Oral Dis. – 2016. – № 22. – P. 53-60.
11. Bastard M., Sanchez-Padilla E., Du Cros P. et al. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 1-14.
12. Bruchfeld J., Correia-Neves M., Kallenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – Vol. 5, № 7. – P. 1-15.
13. Dadu A., Hovhannesyan A., Ahmedov S., van der Werf M. J., Dara M. Drug-resistant tuberculosis in eastern Europe and central Asia: a time-series analysis of routine surveillance data // Lancet Infect Dis. – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 250-258.
14. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019. – 62 p.
15. Mesfin Y. M., Hailemariam D., Biadgign S., Kibret K. T. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 1-9.
16. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R. F. Potential drug–drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – № 83. – P. 98-101.
17. Pokrovsky V. Tuberculosis and HIV/AIDS: the alien and the predator // Lancet. – 2017. – Vol. 390 (10102). – P. 1618-1619.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2/4.

REFERENCES

1. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
2. Zagdyn Z.M. Tuberculosis preventive chemotherapy in the HIV infected in the regions of the Russian Federation with high prevalence of HIV infection. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2019, vol. 65, no. 2. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Batyrov F.A., Zyuzya Yu.R., Kravchenko A.V. et al. Tuberculosis of multiple localizations in HIV patients: specific course of the disease and diagnostics. *Infektsionnye Bolezni*, 2012, no. 2, pp. 45-50. (In Russ.)
4. 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 co-infection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
5. Nosik M.N., Rymanova I.V., Sevostyanikhin S.E., Ryzhov K.A., Sobkin A.L. Multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) in new HIV-associated tuberculosis cases. *Uspekhi Meditsinskoj Mikologii*, 2018, pp. 260-262. (In Russ.)
6. Otravlevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2017-2018 gg. *Statisticheskiye Materialy*. [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2017-2018. Statistic materials]. Moscow, 2019, 60 p.
7. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
8. Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Testov V.V. Treatment efficiency in tuberculosis patients: problems and ways out. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 146-147. (In Russ.)
9. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
10. Ahmed A., Rakshit S., Vyakarnam A. HIV-TB co-infection: Mechanisms that drive reactivation of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infection. *Oral Dis.*, 2016, no. 22, pp. 53-60.
11. Bastard M., Sanchez-Padilla E., Du Cros P. et al. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. 1-14.
12. Bruchfeld J., Correia-Neves M., Kallenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2015, vol. 5, no. 7, pp. 1-15.
13. Dadu A., Hovhannesyan A., Ahmedov S., van der Werf M.J., Dara M. Drug-resistant tuberculosis in eastern Europe and central Asia: a time-series analysis of routine surveillance data. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 250-258.
14. Global tuberculosis report 2019. Geneva, World Health Organization, 2019, 62 p.
15. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadgign S., Kibret K.T. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 1-9.
16. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R.F. Potential drug–drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, no. 83, pp. 98-101.
17. Pokrovsky V. Tuberculosis and HIV/AIDS: the alien and the predator. *Lancet*, 2017, vol. 390(10102), pp. 1618-1619.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2/4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036.

Загдын Зинаида Моисеевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
научно-методического отдела.

E-mail: dinmetyan@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1149-5400

Чжао Ийменг

научный стажер научно-методического отдела,
бакалавр науки по химии

Мичиганского университета.

E-mail: zhaoyime@umich.edu

ORCID: 0000-0002-4217-7061

Соколов Евгений Георгиевич

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе.

E-mail: sokolovich@spbniiif.ru

ORCID: 0000-0003-4794-0588

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.

E-mail: director@spbniiif.ru

ORCID: 0000-0003-43859643

Zinaida M. Zagdyn

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of
Epidemiology and Statistics Department.

Email: dinmetyan@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1149-5400

Yimeng Zhao

Student of Research Program of Statistics Reporting
Department,

Bachelor of Science in Chemistry, the University of Michigan.

Email: zhaoyime@umich.edu

ORCID: 0000-0002-4217-7061

Evgeniy G. Sokolovich

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research.

Email: sokolovich@spbniiif.ru

ORCID: 0000-0003-4794-0588

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Email: director@spbniiif.ru

ORCID: 0000-0003-43859643

Поступила 6.09.2020

Submitted as of 6.09.2020



Персонафицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза

М. А. ПЛЕХАНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА², Л. А. КРИВЦОВА¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение предикторов развития латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и туберкулеза у детей и подростков.

Материалы и методы. Проведено исследование, включающее определение индуцированного ИФН-γ и оценку генотипов полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) среди 310 детей в возрасте до 18 лет: с туберкулезом, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) и не инфицированных МБТ.

Результат исследования. Установлено, что основными предикторами развития ЛТИ являлись медико-биологические факторы, для прогрессирования ЛТИ – социальные факторы. Маркером высокого риска развития туберкулеза (ОШ = 4,667, 95%-ный ДИ 1,24-17,62; $p = 0,008$) как при первичном (47,5%), так и вторичном (65,0%) по генезу варианту заболевания и его неблагоприятном течении является гетерозиготный генотип *IFNG* (T-1488C). Вероятный риск прогрессирования туберкулеза при данном варианте установлен на уровне 74,07% (95%-ный ДИ 63,54-82,43%).

Маркерами ЛТИ на ранней стадии являлись специфические белки: ESAT6, Rv2660c. Гибридный белок ESAT6-CFP10 определен как маркер активной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: предикторы развития, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, диагностика

Для цитирования: Плеханова М. А., Аксенова В. А., Кривцова Л. А. Персонафицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 33-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>

Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying predictors of latent tuberculosis infection and tuberculosis

М. А. PLEKHANOVA¹, V. A. AKSENOVA², L. A. KRIVTSOVA¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to determine predictors of the development of latent tuberculosis infection (LTBI) and tuberculosis in children and adolescents.

Subjects and methods. A study was carried out, including testing induced IFN-γ and assessment of genotypes of the polymorphic variant of *IFNG* gene (T-1488C) among 310 children under the age of 18. They included children ill with tuberculosis, infected with tuberculous mycobacteria (MTB) and not infected with MTB.

Results. It was found that the main predictors of LTBI development were biomedical factors, for LTBI progression – social factors. The marker of the high risk to develop tuberculosis (OR = 4.667, 95% CI 1.24-17.62; $p = 0.008$) for both primary (47.5%) and secondary (65.0%) genesis of the disease and its unfavorable course is the heterozygous *IFNG* genotype (T-1488C). The probable risk of tuberculosis progression in this variant is found to be at the level of 74.07% (95% CI 63.54-82.43%).

At the early stage, LTBI markers were specific proteins: ESAT6, Rv2660c. The ESAT6-CFP10 hybrid protein was identified as a marker of active tuberculosis infection.

Key words: predictors of development, latent tuberculosis infection, tuberculosis, diagnosis

For citations: Plekhanova M.A., Aksanova V.A., Krivtsova L.A. Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying predictors of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 33-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>

Для корреспонденции:

Плеханова Мария Александровна
E-mail: peditria-pdo@mail.ru

Correspondence:

Maria A. Plekhanova
Email: peditria-pdo@mail.ru

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены *M. tuberculosis* (МБТ) при отсутствии активной формы туберкулеза (ТБ) [25].

По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, базовыми элементами

«Глобальной стратегии борьбы с ТБ после 2015 г.» являются мероприятия, ориентированные на пациента. В первую очередь это вакцинация против ТБ и ранняя диагностика ТБ [25]. Обращается внимание на наличие «резервуара» ЛТИ, что важно для снижения заболеваемости ТБ [21]. Однако факторы, способствующие прогрессированию ЛТИ до

ТБ, полностью не изучены [23], а существующие методы выявления и диагностики туберкулезной инфекции у детей не всегда позволяют дифференцировать латентную инфекцию от активной [19, 22].

В настоящее время идет активный поиск биомаркеров ЛТИ для ранней диагностики и прогнозирования развития активной туберкулезной инфекции [2, 3, 7, 8, 19, 24]. При этом в условиях перехода к персонифицированной медицине исследования должны учитывать и молекулярно-генетические маркеры, влияющие на развитие и прогрессирование ТБ [5]. Считается, что в защите от ТБ немаловажная роль принадлежит генетическим факторам, в том числе регулирующим иммунные механизмы [17].

Цель исследования: разработка персонифицированной системы ранней диагностики и прогнозирования течения туберкулезной инфекции у детей.

Материалы и методы

Исследование проспективное поперечное, выполнено в период с 2014 по 2018 г. на базе КУЗ ОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница», КУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», БУЗ ОО «Городская детская клиническая больница № 2 им. В. П. Бисяриной» г. Омска. Иммунологические и молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. На проведение исследований получено разрешение этического комитета ОмГМУ. Для участия детей в исследовании от родителей или их законных представителей получено добровольное информированное согласие.

Наблюдали 310 детей, из них 110 – с установленным диагнозом ТБ (группа «ТБ»), 156 – с ЛТИ (группа «ЛТИ»), 44 – не инфицированных МБТ (группа «НИ»). Всем пациентам проводили комплексную оценку состояния здоровья. Обследование включало стандартные общеклинические, клинико-рентгенологические и лабораторные исследования согласно Приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. и клиническим рекомендациям по ЛТИ [15]. Оценку чувствительности к туберкулину (ППД-Л) по пробе Манту с 2 ТЕ и к аллергену туберкулезному рекомбинантному в виде кожной пробы с препаратом диаскин-тест в стандартном разведении проводили в динамике и на момент включения в исследование. Вакцинацию БЦЖ или БЦЖ-М оценивали как результативную при наличии рубца 4 мм и более и поствакцинальной аллергии.

Проведены иммунологические исследования: определение уровня ИФН- γ , спонтанного и стимулированного специфическими антигенами в цельной крови (ППД-Л, CFP32B, Rv2660c, ESAT6, 85a, ESAT6-CFP10) [9]. Для количествен-

ной оценки ИФН- γ использовали ИФА-тест-системы, предназначенные для определения ИФН- γ («Вектор-Бест», г. Новосибирск) в супернатантах. Результат оценивали в пг/мл и индексе стимуляции (и. с.). Из 310 обследованных у 169 детей провели молекулярно-генетические исследования: выделение ДНК и генотипирование полиморфных маркеров T-1488C гена *IFNG* (rs2069705). При молекулярно-генетическом анализе выделяли ДНК из периферической крови согласно инструкции к набору «ДНК-кровь» («ТестГен», Россия), с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) генотипировали полиморфный маркер T-1488C гена *IFNG*. Применяли наборы для ПЦР в модификации FLASH (производитель «ТестГен», Россия) и амплификатор iQ5 (производитель BioRad, США) согласно инструкциям производителей.

Для статистической обработки фактического материала применяли пакет прикладных программ OpenEpi, версия 3, Statistica 6,0 и StatPlusPro 5.9.8. Определяли $M \pm SEM$, доверительный интервал с уровнем $p = 0,95$ (95% CI, или 95%-ный ДИ). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t) (при нормальном типе распределения переменных) и по критериям для множественных сравнений. Использовали однофакторный дисперсионный анализ, непараметрические критерии: Манна – Уитни (U), Краскела – Уоллиса (H), хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Анализ связи нескольких признаков осуществляли с помощью подсчета коэффициента корреляции Спирмена (r).

Для классификации информации при формировании групп по качественному и количественному сходству применяли кластерный анализ. Оценивали чувствительность и специфичность диагностических тестов с 95%-ным ДИ (CI), а также риски (коэффициент риска, RR) и отношение шансов (ОШ, или OR).

Результаты исследования

В группе «ТБ» средний возраст детей составил $9,5 \pm 0,5$ года. Заболевание ТБ у 59/110 (53,6%) детей выявлено по результатам массовой туберкулинодиагностики, из них в 13 случаях – с одновременным выявлением семейного очага ТБ. При обследовании по поводу контакта с больными ТБ диагноз установлен у 29/110 (26,4%) детей. При плановых флюорографических осмотрах выявлено 15/110 (13,6%) заболевших детей. За медицинской помощью с жалобами, характерными для поражения респираторного тракта, и симптомами интоксикационного характера обратилось 7/110 (6,4%) детей. Контакт с больным ТБ был установлен у 74/110 (67,3%) заболевших детей, в том числе тесный семейный контакт – у 47/74 (63,5%)

детей. По результатам ежегодной туберкулинодиагностики у 44/110 (40,0%) детей зарегистрировали инфицирование МБТ до трехлетнего возраста, что косвенно могло свидетельствовать о семейном или родственном контакте с больным ТБ. Пропуск раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) – «виража» туберкулиновых проб – выявлен у 50/110 детей (45,5%), что в 22/50 (44,0%) случаях явилось причиной поздней диагностики ТБ.

У детей группы «ТБ» на момент включения в исследование средний размер инфильтрата составил $12,6 \pm 0,4$ мм (95%-ный ДИ 11,8–13,5 мм) по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, $14,95 \pm 0,5$ мм (95%-ный ДИ 13,9–16,0 мм) – пробы с АТР. Чаще регистрировали нормергические реакции на туберкулин (78 детей) и гиперергические реакции (75 детей) на АТР.

Среди детей до 15 лет чаще регистрировали ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или первичный туберкулезный комплекс в 81/84 (96,4%) случае, при этом среди детей старше 7 лет – ТБ ВГЛУ был чаще в фазе кальцинации (20/29; 69%). В подростковом возрасте (старше 15 лет) в основном регистрировали инфильтративный туберкулез легких – 22/23 (95,7%) случая, у 10/22 (45,5%) из них – в фазе распада и обсеменения, с бактериовыделением (МБТ+), что свидетельствовало о поздней диагностике ТБ. В целом характеристики этой группы соответствовали современной структуре заболеваемости ТБ детей [1].

Данные о противотуберкулезной вакцинации имелись у всех детей группы «ТБ». Лишь 2 детей не были вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М. Среди остальных 108 детей, имевших сведения о вакцинации, она оказалась эффективной только у 31 (28,7%) ребенка.

В группе «ЛТИ» средний возраст детей составил $6,6 \pm 0,3$ года. Диагноз ЛТИ установлен по результатам туберкулинодиагностики и комплексного обследования, исключающего ТБ (Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.; ЛТИ, клинические рекомендации, 2015). У 75/156 (48,1%) детей установлен РППТИ, у 81/156 (51,9%) ребенка – раннее инфицирование МБТ. Контакт с больным ТБ был у 19/156 (12,2%) детей, из них у 8/19 (42,1%) – тесный семейный контакт. По результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л средний размер инфильтрата в этой группе составил $10,3 \pm 0,3$ мм (95%-ный ДИ 9,7–10,9 мм), пробы с АТР – $1,9 \pm 0,4$ мм (95%-ный ДИ 1,20–2,65 мм). На туберкулиновую пробу в основном были нормергические реакции (151 ребенок), на пробу с АТР – отрицательные (127 детей). Противотуберкулезная вакцинация была проведена 155/156 (99,4%) детям и у большинства была результативной – 97/155 (62,6%).

В группе «НИ» средний возраст детей составил $3,1 \pm 0,4$ года. Вакцинировано против ТБ 36/44 (81,8%) детей, в связи с отказом родителей не вакцинировано 8 (18,2%) детей. Вакцинация ока-

залась результативной только у 9/36 (25,0%) детей. Ни у одного ребенка контакты с больными ТБ не установлены.

По результатам туберкулинодиагностики и исключения ЛТИ у 21/44 (47,7%) ребенка установили поствакцинальную аллергию (ПВА), у 23 (52,3%) детей проба Манту была отрицательной. У детей с установленной ПВА средний размер инфильтрата пробы Манту составил $4,1 \pm 0,4$ мм (95%-ный ДИ 3,2–5,0 мм), при этом положительные реакции регистрировали у 9/21 (42,9%) детей, у 12/21 (57,1%) – сомнительные. Результаты пробы с АТР у всех 44 (100%) детей были отрицательные.

Учитывая, что ТБ развивается в результате сложного взаимодействия МБТ, макроорганизма и социальных условий среды [18], провели сравнительный анализ данных анамнеза в группах наблюдения с выделением предикторов (прогностических факторов) ЛТИ и ТБ.

В качестве предикторов ТБ установлены следующие факторы: злоупотребление в семье алкоголем и наркотиками (RR – коэффициент риска 34,040), среднее и среднее специальное образование родителей (RR 2,877), безработица (отца – RR 2,704; матери – RR 1,551), неудовлетворительные жилищно-бытовые условия (RR 12,530), семьи малообеспеченные (RR 7,942), многодетные (RR 5,247) и неполные (RR 3,359), курение в семье (RR 1,790). Впервые среди социальных факторов риска выделили «неорганизованного» ребенка (RR 1,513).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о возможности сочетания медико-биологических и социально-эпидемиологических факторов, которые могут значительно увеличивать риск прогрессирования туберкулезной инфекции, при этом отмечается, что вклад каждого фактора может быть неравнозначным [10]. Например, отягощенный наследственный анамнез, указывающий на заболевание ТБ ближайших родственников, в нашем исследовании определен в качестве фактора риска для развития заболевания у детей на уровне RR 8,036, а для развития ЛТИ – RR 3,385. Низкий социальный уровень семьи можно рассматривать в качестве предиктора высокой вероятности развития заболевания при наличии контакта с больным ТБ (RR 5,523), как семейного (RR 8,332), так и бытового (RR 3,481). Учитывая, что среди детей, заболевших ТБ, в каждом третьем случае контакт не установлен (32,7%), по нашему мнению, именно социальные факторы риска могут выступать в качестве маркеров возможного контакта. В качестве другого фактора риска установлен пропуск «виража» туберкулиновых проб (RR 2,955), на это также указывала в своих исследованиях А. М. Крюкова (2008 г.) [6]. В качестве фактора риска заболевания ТБ в настоящее время выделяют ранний возраст детей (до 3 лет) [15], наше исследование установило, что инфицирование МБТ в раннем возрасте можно рассматривать

в качестве фактора риска развития заболевания (RR 1,200).

Также установлено, что неблагополучный биологический анамнез являлся фактором, способствующим реализации основной причины развития ТБ – контакта с больным. В антенатальном периоде в качестве предикторов ТБ выделены вредные привычки матери во время беременности: курение, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков (RR 7,131), а также активность хронических инфекций во время беременности (RR 3,467). В интранатальном – патология родов (преждевременные, запоздалые или затяжные роды) (RR 1,357). Ранее в единичных работах исследователями обращалось внимание, что на реализацию риска заболевания влияли недоношенность и низкая масса тела ребенка при рождении [4, 6], искусственное вскармливание [6]. По результатам нашего исследования, в раннем постнатальном периоде в качестве предикторов ТБ можно рассматривать недоношенность (RR 2,206), низкую массу тела ребенка при рождении (до 2 500 г) (RR 1,733), задержку развития к году (RR 1,95), раннее (до 2 мес.) искусственное вскармливание (RR 2,056).

Необходимо отметить, что частые респираторные вирусные инфекции у детей, представленные в клинических рекомендациях в качестве фактора риска ТБ [15], не нашли подтверждения в нашем исследовании (RR 0,726), как и перенесенные ОРВИ в возрасте до года (RR 0,572). Несмотря на отсутствие связи данных факторов с риском развития ТБ, установлена их связь с формированием ЛТИ (RR 1,156 и RR 1,457 соответственно). Риск развития ЛТИ при формировании хронической бронхолегочной патологии составил RR 3,173. Все это косвенно могло свидетельствовать о недостаточном защитном эффекте местного иммунитета [14], что и способствовало заражению МБТ, но не влияло на прогрессирование туберкулезной инфекции.

В качестве специфического фактора риска ТБ в раннем постнатальном периоде рассматривается отсутствие [15] или низкая результативность вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) [13], что подтверждено и в нашем исследовании (RR 1,905). Дополнительно выявлен повышенный риск заболевания ТБ при иммунизации вакциной БЦЖ-М (RR 2,87). При этом вакцинация БЦЖ-М являлась прямым отражениемотягощенного интранатального и раннего постнатального периодов, что могло повлиять на формирование адаптивного иммунитета.

По результатам данного исследования впервые установлен риск развития ЛТИ (RR 3,219) у детей с нарушениями календаря профилактических прививок (вакцинация по индивидуальному графику), что косвенно могло влиять на эффективность формирования адаптивного иммунитета. При этом «нарушение календаря прививок» не увеличивало риск развития ТБ (RR 0,722).

Анализ анамнестических данных показал, что основными предикторами прогрессирования туберкулезной инфекции являлись социальные факторы, а для инфицирования ребенка МБТ – медико-биологические.

Ранее полученные данные свидетельствуют о важности CD4-опосредованного иммунитета и ИФН- γ в базовой устойчивости детей к инфицированию МБТ и возникновению заболевания [16, 20].

Далее изучен полиморфный вариант гена, кодирующего ИФН- γ , *IFNG* (T-1488C), так как наличие данной мутации (однонуклеотидная замена цитозина тиминном) может сказываться на экспрессии гена *IFNG* [11] и, следовательно, синтезе белка. Установлено, что маркером высокого риска развития ТБ (ОШ = 4,667, 95%-ный ДИ 1,24-17,62; $p = 0,008$) как при первичном (47,5%), так и вторичном (65,0%) по генезу варианту заболевания и его неблагоприятном течении являлся гетерозиготный генотип *IFNG* (T-1488C). Вероятный риск прогрессирования ТБ при данном варианте установлен на уровне 74,07% (95%-ный ДИ 63,54-82,43%).

По результатам кластерного анализа, независимо от стадии туберкулезной инфекции, выявлено преобладание гетерозиготного генотипа *IFNG* (T-1488C) среди детей, имеющих следующие факторы риска: отягощенный анамнез по ТБ ($F = 30,865$; $p = 0,000$), низкую массу тела при рождении (до 2 500 г) ($F = 92,515$; $p = 0,000$), искусственное вскармливание ($F = 8,31$; $p = 0,000001$). Кроме того, у таких детей определена высокая вероятность (59,38%; 95%-ный ДИ 42,23-74,62%) формирования низкой результативности вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) ($F = 4,946$; $p = 0,004$).

Установлено, что ведущими факторами в реализации высокого риска развития ТБ у детей при гетерозиготном генотипе *IFNG* (T-1488C) являлись факторы «низкий достаток» ($F = 31,994$; $p = 0,0000$), «курение в семье» ($F = 5,193$; $p = 0,003$), «отсутствие грудного вскармливания» ($F = 6,965$; $p = 0,0004$).

Далее проведена комплексная оценка специфических белков при определении индуцированного ИФН- γ , что позволило по результатам кластерного анализа выделить несколько вариантов иммунного ответа (рис.). Кластер 1 был связан с выраженным ответом на ППД-Л и ESAT6-CFP10, а также слабовыраженным ответом на белки ранней стадии туберкулезной инфекции (ESAT6, Rv2660c, 85a, CFP32B), кластер 2 – с отсутствием ответа на стимуляцию антигенами, кластер 3 – с выраженным ответом на белки ранней стадии туберкулезной инфекции, слабовыраженным ответом на ППД-Л и отсутствием ответа на гибридный белок ESAT6-CFP10.

Среди белков ранней стадии туберкулезной инфекции по результатам ранжирования для ЛТИ были установлены значимые уровни: Rv2660c – $R = 3,984$; ESAT6 – $R = 3,411$; CFP32B – $R = 3,016$; 85a – $R = 2,958$. Для ТБ значимым, кроме туберкулина, был

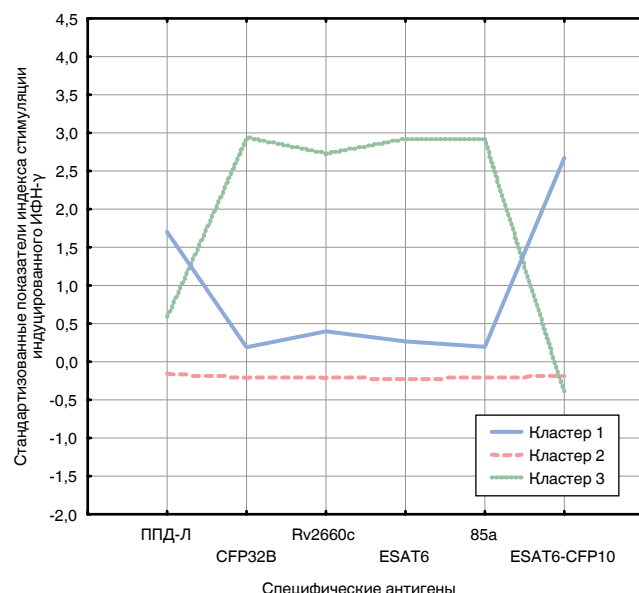


Рис. Кластерный анализ по стандартизованным показателям индекса стимуляции индуцированного ИФН-γ специфическими антигенами у детей

Fig. Cluster analysis using standard indicators stimulation index induced by IFN-γ specific antigens in children

гибридный белок ESAT6-CFP10, при ранжировании для них установлены наибольшие значения среднего ранга R 5,945 и R 4,573 ($p < 0,000001$) соответственно, при этом низкий уровень иммунного ответа на специфические белки рассматривался в качестве риска неблагоприятного течения заболевания (коэффициент риска 1,73; 95%-ный ДИ 1,059-2,828). Вариант регистрации положительного ответа на ESAT6-CFP10 у детей с ЛТИ оцени-

вали в качестве риска развития ТБ (коэффициент риска составил 4,047; 95%-ный ДИ 2,797-5,856).

Таким образом, установлено, что белки ESAT6, Rv2660c, 85a и CFP32B можно рассматривать в качестве маркеров ЛТИ на ее ранней стадии, а гибридный белок ESAT6-CFP10 – как маркер активной туберкулезной инфекции, преимущественно на стадии развития заболевания или высокого риска ТБ. Антигены ППД-Л, 85a, CFP32B менее значимы для решения вопросов дифференциальной диагностики ЛТИ и ПБА, учитывая перекрестную реактивность между БЦЖ и МБТ [12]. В связи с этим в качестве перспективных для оценки ЛТИ определены два антигена: ESAT6 и Rv2660c, для активной туберкулезной инфекции – ESAT6-CFP10, что уже используется в диагностических тестах на ТБ.

Закключение

Установлено, что основными предикторами развития ЛТИ являлись медико-биологические факторы, для прогрессирования ЛТИ – социальные факторы. Маркером высокого риска развития ТБ (ОШ = 4,667, 95%-ный ДИ 1,24-17,62; $p = 0,008$) как при первичном (47,5%), так и вторичном (65,0%) по генезу варианту заболевания и его неблагоприятном течении является гетерозиготный генотип *IFNG* (T-1488C). Вероятный риск прогрессирования ТБ при данном варианте установлен на уровне 74,07% (95%-ный ДИ 63,54-82,43%).

Маркерами ЛТИ на ранней стадии являлись специфические белки: ESAT6, Rv2660c, а гибридный белок ESAT6-CFP10 определен как маркер активной туберкулезной инфекции.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 6-13.
- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – 97, № 9. – С. 59-67.
- Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.
- Ким А. Г. Современные эпидемиологические и организационные проблемы туберкулезной инфекции у детей в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 17 с.
- Кобринский Б. А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Ч. 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 16-22.
- Крюкова А. М. Факторы риска развития локальных форм туберкулеза у детей в крупном промышленном центре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008 – 22 с.

REFERENCES

- Aksenova V.A. Achievements and prospectives in the field of tuberculosis prevention, diagnostics and treatment in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 6-13. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)
- Kim A.G. *Sovremennyye epidemiologicheskiye i organizatsionnyye problemy tuberkuleznoy infektsii u detey v usloviyakh megapolisa. Aftoref. kand. med. nauk.* [Contemporary epidemiological and organizational problems of tuberculosis infection in children in a big city. Synopsis of Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2005, 17 p.
- Kobriniski B.A. Personalized medicine: genome, e-health and intelligent systems. Part 2. Molecular genetics and methods of intellectual analysis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2017, vol. 62, no. 6, pp. 16-22. (In Russ.)
- Kryukova A.M. *Faktory riska razvitiya lokalnykh form tuberkuleza u detey v krupnom promyshlennom tsentre. Aftoref. kand. med. nauk.* [Risk factors for the development of local forms of tuberculosis in children in a large industrial center. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 22 p.

7. 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>.
8. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
9. Лунин В. Г. и др. Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков: пат. 2586279 Российская Федерация МПК G01N 33/535 патентообладатель ФГБОУ «Федеральный НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи». – Оpubл. 10.06.2016.
10. Овсянкина Е. С. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 20-23.
11. Ожегова Д. С. Функциональная вариабельность генов подверженности инфекционным заболеваниям: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 21 с.
12. Плеханова М. А., Аксенова В. А., Ткачук А. П., Пацула Ю. И., Кривонова Л. А., Коломеец А. Н. Оценка специфических антигенов ранней стадии туберкулезной инфекции у детей // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 27-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-27-33.
13. Русских Н. Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 30 с.
14. Савалкин В. И. и др. Роль изучения факторов местного иммунитета при патологии дыхательных путей // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-1. – С. 151-154.
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
16. Abel L. et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road [Electronic resource] // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2014. – Vol. 369, № 1645. – 2013. – doi:10.1098/rstb.2013.0428.
17. Delbridge L. M., O'Riordan M. X. Innate recognition of intracellular bacteria // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 10-16.
18. Floyd K. et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era // Lancet Respir. Med. – 2018. – Vol. 6, issue 4. – P. 299-314.
19. Goletti D. et al. Update on tuberculosis biomarkers: from correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease // Respiriology. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 455-466.
20. Hanekom W. A., Abel B., Scriba T. J. Immunological protection against tuberculosis // S. Afr. Med. J. – 2007. – Vol. 97, № 10, pt. 2. – P. 973-977.
21. Kawamura L. M. Too little too late: Waiting for TB to come // Indian J. Tuberc. – 2018. – Vol. 65, № 2. – P. 106-108.
22. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Electronic resource] / World Health Organization. – 2018. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1>.
23. Latorre I., Domínguez J. Dormancy antigens as biomarkers of latent tuberculosis infection // EBioMedicine. – 2015. – Vol. 2, № 8. – P. 790-791.
24. Su H. et al. Mycobacterium tuberculosis latent antigen rv2029c from the multistage DNA vaccine A39 drives th1 responses via TLR-mediated macrophage activation [Electronic resource] // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – DOI:10.3389/fmicb.2017.02266.
25. Tracking universal health coverage. First global monitoring report [Electronic resource] / World Health Organization, The World Bank. – Geneva - WHO, 2015. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174536/9789241564977_eng.pdf.
7. 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>.
8. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
9. Lunin V.G. et al. *Sposob otsenki aktivnosti tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov*. [The method for assessing the activity of tuberculosis infection in children and adolescents]. FR Patent 2586279, MPK G01N 33/535, the patent is hold by the Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology. Published as of 10.06.2016.
10. Ovsyankina E.S. et al. Risk factors of tuberculosis development in children exposed and not exposed to a TB case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
11. Ozhegova D.S. *Funktsionalnaya variabelnost genov podverzhennosti infektsionnym zabolevaniyam*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Functional variability of genes responsible for susceptibility to infectious diseases. Synopsis of Cand. Diss.]. Tomsk, 2009, 21 p.
12. Plekhanova M.A., Aksenova V.A., Tkachuk A.P., Patsula Yu.I., Krivtsova L.A., Kolomeets A.N. Evaluation of specific antigens at the early stage of tuberculous infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 27-33. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-27-33.
13. Russkikh N.Yu. *Faktery riska razvitiya tuberkuleza i osobennosti klinicheskogo techeniya zabolevaniya u detey i podrostkov i sotsialno-dezadaptirovannykh semey*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Risk factors for the development of tuberculosis and specific parameters of its clinical course in children and adolescents and socially maladjusted families. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 30 p.
14. Sovalkin V.I. et al. The role of studying the local immunity factors in respiratory pathology. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2011, no. 10-1, pp. 151-154. (In Russ.)
15. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
16. Abel L. et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road [Electronic resource]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2014, vol. 369, no. 1645, 2013, doi:10.1098/rstb.2013.0428.
17. Delbridge L.M., O'Riordan M.X. Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, vol. 19, no. 1, pp. 10-16.
18. Floyd K. et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, issue 4, pp. 299-314.
19. Goletti D. et al. Update on tuberculosis biomarkers: from correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology*, 2018, vol. 23, no. 5, pp. 455-466.
20. Hanekom W.A., Abel B., Scriba T.J. Immunological protection against tuberculosis. *S. Afr. Med. J.*, 2007, vol. 97, no. 10, pt. 2, pp. 973-977.
21. Kawamura L.M. Too little too late: Waiting for TB to come. *Indian J. Tuberc.*, 2018, vol. 65, no. 2, pp. 106-108.
22. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Epub., World Health Organization. 2018. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf;jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1>.
23. Latorre I., Domínguez J. Dormancy antigens as biomarkers of latent tuberculosis infection. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 8, pp. 790-791.
24. Su H. et al. Mycobacterium tuberculosis latent antigen rv2029c from the multistage DNA vaccine A39 drives th1 responses via TLR-mediated macrophage activation [Electronic resource]. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, doi:10.3389/fmicb.2017.02266.
25. Tracking universal health coverage. First global monitoring report [Electronic resource] / World Health Organization, The World Bank. Geneva, WHO, 2015. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174536/9789241564977_eng.pdf.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Плеханова Мария Александровна

доцент кафедры педиатрии.
Тел.: 8 (3812) 36-16-47.
E-mail: pdiatria-pdo@mail.ru

Кривцова Людмила Алексеевна

заведующая кафедрой педиатрии.
E-mail: pdiatria-pdo@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков,
главный внештатный специалист – детский фтизиатр
МЗ РФ.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 631-11-12.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,
12, Lenina St.,
Omsk, 644099.

Maria A. Plekhanova

Associate Professor of Pediatrics Department.
Phone: +7 (3812) 36-16-47.
Email: pdiatria-pdo@mail.ru

Liudmila A. Krivtsova

Head of Pediatrics Department.
Email: pdiatria-pdo@mail.ru

Valentina A. Aksenova

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases.
Head of Department for Tuberculosis in Children
and Adolescents,
Chief Pediatric TB Expert.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 631-11-12.
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Поступила 28.11.2019

Submitted as of 28.11.2019



ФАРМАСИНТЕЗ

Создавая лекарства, сохраняем жизни!

Рейтинг

Входит в тройку самых быстрорастущих технологических компаний России

Входит в ТОП-10 российских фармацевтических компаний по объемам выпуска лекарственных препаратов

Входит в ТОП-10 ведущих производителей по объему госпитальных закупок

5 заводов

АО "Фармасинтез", г. Иркутск

ООО "ИСТ-ФАРМ", г. Уссурийск

ООО "БратскХимСинтез", г. Братск

ООО "Фармасинтез-Тюмень", г. Тюмень

АО "Фармасинтез-Норд", г. Санкт-Петербург

Показатели

Оборот за 2019 год:
22,7 млрд ₹

Более 170
наименований продукции

Более 70 млн
упаковок в год



Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия)

Н. Е. ЕВДОКИМОВА¹, М. К. ВИНУКUROVA^{1,2}, С. Н. ЖДАНОВА³, О. Б. ОГАРКОВ^{3,4}, А. Ф. КРАВЧЕНКО¹, Е. Д. САВИЛОВ^{3,4}

¹ТБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"», г. Якутск, РФ

²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, РФ

³ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипов *M. tuberculosis* в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Изучены клиническое течение и исходы 312 бактериологически подтвержденных впервые выявленных случаев туберкулеза легких у пациентов, госпитализированных в 2010-2014 гг. Молекулярно-генетические исследования включали делеционный анализ RD105 и RD207 регионам ДНК возбудителя с последующим MIRU-VNTR-генотипированием по 24 локусам.

Результаты. В Республике Саха (Якутия) эпидемическое значение имеют генотипы Beijing и S, которые доминируют по распространенности лекарственной устойчивости возбудителя заболевания. Туберкулез, вызванный генотипом Beijing, имел в 30,6% случаев множественную (МЛУ) и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ), его субтип CC2/W148 – 85,3%. Генотип S сопровождался МЛУ/ШЛУ в 69,7% случаев, субтип S256 – в 78,9%. При лечении пациентов достигнута высокая эффективность по критериям прекращения бактериовыделения (92%) и закрытия полостей распада (89,4%). Наиболее низкие показатели определены при туберкулезе, вызванном генотипами Beijing и S, за счет их субтипов CC2/W148 и S256. Клиническое излечение впервые выявленного туберкулеза легких, вызванного генотипом Beijing, достигнуто в 73,4% случаев, субтипом CC2/W148 – в 41,2% при значимо более высокой доле пациентов с неэффективным исходом и умерших от туберкулеза, чем при других представителях этого генотипа. При генотипе S клинического излечения удалось достигнуть у 72,7% пациентов, без значимого отличия частоты неблагоприятных исходов у пациентов с субтипом S256.

Ключевые слова: туберкулез легких, генотипы *Mycobacterium tuberculosis*, субтип CC2/W148, субтип S256, впервые выявленные больные, исходы туберкулеза

Для цитирования: Евдокимова Н. Е., Винокурова М. К., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 41-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-41-47>

Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia)

N. E. EVDOKIMOVA¹, M. K. VINOKUROVA^{1,2}, S. N. ZHDANOVA³, O. B. OGARKOV^{3,4}, A. F. KRAVCHENKO¹, E. D. SAVILOV^{3,4}

¹Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

²M. K. Ammosov Medical Institute of North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

³Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study treatment efficacy in new pulmonary tuberculosis patients depending on the genotypes of *M. tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia).

Subjects and methods. The authors studied the clinical course and outcomes of 312 bacteriologically confirmed new pulmonary tuberculosis cases among patients admitted to hospital in 2010-2014. Molecular genetic tests included deletion analysis of RD105 and RD207 regions of DNA of the pathogen followed by MIRU-VNTR genotyping at 24 loci.

Results. In the Republic of Sakha (Yakutia), the Beijing and S genotypes are of epidemic importance, these genotypes prevail among drug resistance mycobacteria. Tuberculosis caused by the Beijing genotype had multiple (MDR) and extensive drug resistance (XDR) in 30.6% of cases, its subtype CC2/W148 – in 85.3%. The S genotype was accompanied by MDR/XDR in 69.7% of cases, subtype S256 – in 78.9%. The treatment of patients was highly efficient according to the criteria of sputum conversion (92%) and cavities healing (89.4%). The lowest rates were observed in case of tuberculosis caused by the Beijing and S genotypes due to their subtypes CC2/W148 and S256. Clinical cure of new pulmonary tuberculosis caused by the Beijing genotype was achieved in 73.4% of cases, by subtype CC2/W148 - in 41.2% with a significantly higher proportion of treatment failures and lethal outcomes of tuberculosis than in other subtypes of this genotype. With the S genotype, the clinical cure was achieved in 72.7% of patients, with no significant difference in the incidence of unfavorable outcomes in patients with subtype S256.

Key words: pulmonary tuberculosis, genotypes of *Mycobacterium tuberculosis*, subtype CC2/W148, subtype S256, new patients, tuberculosis outcomes

For citations: Evdokimova N.E., Vinokurova M.K., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 41-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-41-47>

Для корреспонденции:

Евдокимова Надежда Евстафьевна
E-mail: Nadya_evdok@mail.ru

Correspondence:

Nadezhda E. Evdokimova
Email: Nadya_evdok@mail.ru

Молекулярно-эпидемиологические исследования *M. tuberculosis* свидетельствуют, что в генетически неоднородной российской популяции возбудителя туберкулеза (МБТ) доминирует генотип Beijing, с эпидемически распространенными вариантами которого тесно ассоциировано развитие множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) [4, 7, 9, 10, 12]. Изучение мировой филогеографии Beijing показало значимые различия в генетической структуре российских, центрально-азиатских и южно-азиатских штаммов этого генотипа [11, 12, 14]. В России доминирование генотипа Beijing обеспечивается преимущественно за счет двух субтипов – центрально-азиатского (CC1 или A0 клады) и восточно-европейского (CC2/W148 или B0/W148) [6, 11, 12], распространение которых значительно отличается на территории Республики Саха (Якутия) [3, 12, 15]. Первые исследования, проведенные на территории Якутии, показали частоту Beijing от 42 до 46%, тогда как на сопредельных территориях (Иркутская область, Республика Бурятия) величина этого показателя достигает 70% [1, 2]. В последующих исследованиях в Якутии выявлен эпидемический кластер штаммов, принадлежащих семейству S [3]. Особый интерес представляет ассоциированный с лекарственной устойчивостью подтип S256, выявляемый крайне редко в других регионах России, но встречающийся достаточно часто у аборигенов Северной Америки [3, 13]. Выявление маркеров генотипа S *M. tuberculosis* при исследовании древних останков XVII-XVIII вв. на территории современной Якутии дает предпосылки о признании его эндемичного существования [8]. Полученные результаты молекулярно-эпидемиологических исследований о разнообразии локальной популяции *M. tuberculosis* дают основание для подробного изучения взаимосвязи генетической характеристики возбудителя с клиническими особенностями течения туберкулеза в экстремальных условиях Крайнего Севера.

Цель исследования: изучить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от основных генотипов *M. tuberculosis* в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы

Изучено 312 бактериологически подтвержденных случаев туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов, госпитализированных в ГБУ РС(Я) «НПЦ "Фтизиатрия"» в 2010-2014 гг. Изоляты *M. tuberculosis* получены из биологических материалов (мокрота, индуцированная мокрота, аспират из бронхов) путем культивирования на плотной среде Левенштейна – Йенсена и жидкой среде системы

Bactec-960 с последующим определением лекарственной чувствительности стандартным методом разведения.

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе НЦ ПЗСРЧ (Иркутск): делеционный анализ RD105 и RD207 регионам ДНК возбудителя для дифференцировки Beijing и non-Beijing с последующим MIRU-VNTR-генотипированием по 24 локусам. Для идентификации генетических семейств использовали открытые базы данных программ MIRU-VNTRplus и SITVIT (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/index.jsp).

В выборке больных туберкулезом преобладали мужчины – 67,6%, наибольшую группу составляли пациенты 20-40 лет – 70,8%, жители г. Якутска – 68,9%, по этническому составу преобладали якуты – 59,0%. Для оценки клинического течения заболевания и его исходов использовали данные медицинской документации – медицинских карт амбулаторных и стационарных больных, рентгенологических архивов, данные мониторинга бактериологических исследований, персонифицированных компьютерных программ «Контроль эффективности лечения», «Впервые выявленные», «Контингент ПТД». Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитан по методике Я. Я. Кальф-Калифа [5].

Для создания базы данных и их статистической обработки использовали программу IBM SPSS Statistics 22.0. Полученные результаты выражали в виде процента случаев от искомой группы. Статистическое сравнение данных между группами больных проводили с использованием непараметрического критерия χ^2 для качественных признаков.

Результаты исследования

Генотипу Beijing принадлежит 48,0% (150/312) изолятов *M. tuberculosis*. Остальные генетические семейства представлены евро-американской группой: S – 10,6% (33/312), T – 13,5% (42/312), а также Ural – 7,1% (22/312), Haarlem – 25 (8,0%), LAM – 22 (7,1%), в незначительном количестве выявлены генотипы Uganda – 9 (2,9%) и X – 6 (1,9%). Не идентифицированы используемыми методами 3 (1,0%) штамма. Распределение генотипов у больных мужского и женского пола не имело статистически значимых различий ($\chi^2 = 15,50$; $p > 0,05$; $df = 8$), как и у жителей Якутска по отношению к больным из других районов республики ($\chi^2 = 4,71$; $p > 0,05$; $df = 8$). Стратификация по этнической принадлежности больных (якуты, славяне, малые народности Севера) не отразилась на общности генотипической структуры *M. tuberculosis* ($\chi^2 = 6,47$; $p > 0,05$; $df = 8$).

В клинической структуре анализируемых случаев туберкулеза легких преобладали инфильтративная (68,6% – 214/312) и диссеминированная (17,3% – 54/312) формы, в половине случаев – распространенный процесс (51,0% – 159/312) с деструктивными изменениями (60,3% – 188/312). Полости распада выявлялись одинаково часто у больных с разными генотипами ($\chi^2 = 7,14; p > 0,05; df = 8$).

При изучении клинических проявлений туберкулеза легких, вызванного разными генотипами, установлено, что тяжелое состояние (8% – 25/312) чаще встречалось у пациентов с МБТ семейства Beijing, T и S (с частотами 21,2-39,3% случаев) по сравнению с совокупностью других генотипов ($\chi^2 = 8,65; p = 0,03; df = 3$). Необходимо отметить, что более часто наблюдались острое начало болезни и тяжелое состояние у пациентов с субтипами CC2/W148 и острым началом – у больных с S256, чем у больных с другими представителями возбудителя (соответственно для CC2/W148 с тяжелым течением: $\chi^2 = 7,21; p = 0,007; df = 1$ с поправкой Йетса; острым началом $\chi^2 = 38,54; p < 0,001; df = 1$; для S256: $\chi^2 = 0,17; p = 0,68; df = 1$ с поправкой Йетса – тяжелое течение и $\chi^2 = 19,10; p < 0,001; df = 1$ – острое начало). В целом острое начало заболевания отмечено в 15,1% (47/312). Проявления интоксикации, сопровождаемые воспалительными изменениями в периферической крови, зафиксированы у 29,2% (91/312 пациентов), более часто при Beijing, T и S по сравнению с совокупностью других генотипов ($\chi^2 = 12,38; p = 0,007$ при 3 степенях свободы). Наличие бронхолегочного синдрома, присутствовавшего у 51,6% (161/312) больных, также значимо чаще обнаружено в группе с Beijing, T и S ($\chi^2 = 8,41; p = 0,04; df = 3$) (табл. 1).

Изучение данных лекарственной чувствительности МБТ выявило, что в большинстве случаев (66,0% – 206/312) чувствительность была сохранена, монорезистентность встречалась в 2,2% (7/312), полирезистентность – 7,7% (24/312), МЛУ – 22,1% (69/312) и ШЛУ – 1,9% (6/312) случаев (табл. 2). Наибольший интерес представляло изучение эпидемически значимых вариантов возбудителя. Субтип CC2/W148 определен в 34 случаях, что составляло 22,6% от генотипа Beijing и 10,8% от всей выборки. При этом установлено значительное преобладание частоты МЛУ (27; 79,4%) и ШЛУ (2; 5,9%) по сравнению с остальными представителями Beijing ($\chi^2 = 58,43; p < 0,001$ с поправкой Йетса; $df = 1$). Исследование эндемичного для региона субтипа S256, установленного в 57,6% (19/33) случаев генотипа S, показало значительное преобладание МЛУ и ШЛУ, так же как и у субтипа CC2/W148. МЛУ субтипа S256 определена в 68,4% (13/19 пациентов), ШЛУ – в 10,5% (2/19) (табл. 2).

Спектр противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым выявлена лекарственная устойчивость у штаммов субтипа CC2/W148, состоит из основных ПТП в 58,8% (20/34) случаев, их сочетания со фторхинолонами или аминогликозидами – в 20,6% (7/34), сочетания одновременно со фторхинолонами и аминогликозидами – в 5,9% (2/34). При изучении субтипа S256 лекарственная устойчивость к ПТП основного ряда определена в 52,6% (10/19), устойчивость в сочетании к фторхинолонам или аминогликозидам – в 15,8% (3/19), устойчивость в сочетании к фторхинолонам с аминогликозидами – в 10,6% (2/19). Таким образом, МЛУ и ШЛУ при субтипе CC2/W148 определялась в 85,3% (29/34), что значительно выше, чем

Таблица 1. Клиническая характеристика туберкулеза легких у пациентов с разными генотипами *M. tuberculosis*
Table 1. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in patients with different genotypes of *M. tuberculosis*

Генотип	Общее состояние при поступлении				Начало болезни				ЛИИ > 1,5		Бронхолегочный синдром	
	средней степени тяжести		тяжелое		малосимптомное		острое					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Beijing (n = 150)	59	39,3	14	9,3	70	46,7	28	18,7	52	34,7	86	57,3
В том числе CC2/W148 (n = 32)	10	29,4	7	20,6	17	50,0	17	50,0	11	32,4	18	52,9
S (n = 33)	7	21,2	2	6,0	20	60,6	4	12,1	8	24,2	15	45,4
В том числе S256 (n = 19)	6	27,3	2	9,1	12	54,5	10	45,5	6	27,3	12	54,5
T (n = 42)	13	30,9	7	16,6	17	40,5	8	19,0	17	40,5	14	33,3
Haarlem (n = 25)	7	28,0	0	0	17	68,0	2	8,0	2	8,0	16	64,0
LAM (n = 22)	5	22,7	0	0	13	59,1	4	18,2	5	22,7	11	50,0
Ural (n = 22)	3	13,6	0	0	15	68,2	1	4,5	4	18,2	9	40,9
Uganda (n = 9)	1	11,1	1	11,1	5	55,5	0	0	3	33,3	5	55,5
X (n = 6)	1	16,6	0	0	3	50,0	0	0	0	0	4	66,6
Orphan (n = 3)	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0	0	0	1	33,3
Всего (n = 312)	97	31,1	25	8,0	161	51,6	47	15,0	91	29,2	161	51,6

Примечание: ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

Таблица 2. Характеристика лекарственной чувствительности возбудителя по основным генотипам *M. tuberculosis*
Table 2. Characteristics of drug susceptibility of mycobacteria by the main genotypes of *M. tuberculosis*

Генотип	Чувствительность сохранена		Монорезистентность		Полирезистентность		МЛУ		ШЛУ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Beijing (n = 150)	96	64,0	3	2,0	5	3,3	43	28,6	3	2,0
В том числе CC2/W148 (n = 3)	0	0	1	2,9	4	11,8	27	79,4	2	5,9
S (n = 33)	3	9,1	0	0	7	21,2	20	60,6	3	9,1
В том числе S256 (n = 19)	0	0	0	0	4	21,0	13	68,4	2	10,5
T (n = 42)	38	90,4	3	7,1	0	0	1	2,4	0	0
Haarlem (n = 25)	25	100,0	0	0	0	0	0	0	0	0
LAM (n = 22)	17	77,3	1	4,5	2	9,1	2	9,1	0	0
Ural (n = 22)	13	59,1	0	0	8	36,4	1	4,5	0	0
Uganda (n = 9)	7	77,8	0	0	0	0	2	22,2	0	0
X (n = 6)	5	83,3	0	0	1	16,6	0	0	0	0
Orphan (n = 3)	3	100,0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего (n = 312)	207	66,4	7	2,2	23	7,4	69	22,1	6	1,9

у всех других субтипов Beijing – 14,6% (17/116) ($\chi^2 = 61,71$; $p < 0,001$; $df = 1$). При субтипе S256 (19 штаммов) не выявлены аналогичные закономерности: МЛУ/ШЛУ присутствовала в 78,9% случаев (15/19) ($\chi^2 = 1,82$; $p = 0,18$; $df = 1$), а в других субтипах S – в 57,1% (8/14) (табл. 3).

Пациентам были назначены стандартные режимы химиотерапии согласно чувствительности МБТ к ПТП, в большинстве (66,3%) – I режим химиотерапии, II режим назначался при моно- и полирезистентном туберкулезе, чаще при выявлении МБТ семейств S (7/33) и Ural (8/22). Учитывая наличие туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, вызванного субтипами CC2/W148 и S256, пациентам в 85,3% (29/34) и 78,9% (15/19) случаев соответственно назначался IV режим химиотерапии.

Отмечена (табл. 4) достаточно высокая эффективность лечения за 12-месячный период по критериям прекращения бактериовыделения (92% – 287/312) и закрытия полостей распада (89,4% – 168/312). При этом более низкие показатели эффективности лечения в случаях туберкулеза, вызванного штаммами Beijing и S, обусловлены обнаружением именно эпидемически значимых субтипов. Среди пациентов с туберкулезом, вызванным CC2/W148, только в 73,5% (25/32) случаев было прекращение бактериовыделения и в 57,2% (12/34) – закрытие полостей

распада, в трети случаев (4/12) достигнутым после хирургического лечения. Больные туберкулезом с генотипом S256 имели в 84,2% (16/19) случаев прекращение бактериовыделения при 100% (5/5) закрытия полостей распада, в 20% (1/5) сопровождаемых хирургическим лечением. Прекращение бактериовыделения достигнуто в 100% случаев при туберкулезе, вызванном минорными вариантами МБТ – Haarlem, LAM, Ural и X, составлявшими только 25,0% (78/312) анализируемых случаев.

У всех впервые выявленных пациентов прослежены исходы туберкулеза легких по данным диспансерного наблюдения по итогам 48 мес. (табл. 5). При генотипе Beijing клиническое излечение достигнуто у 73,4% (110/150) человек, при субтипе CC2/W148 определена наиболее низкая частота излечения – 41,2% (14/34). Во II группу диспансерного учета переведены 12,6% (19/150) пациентов, в том числе 9 (47,4%) из них с субтипом CC2/W148, умерли от туберкулеза 6,7% (10/150) пациентов, из них у 8 (80,0%) был субтип CC2/W148.

При генотипе S клиническое излечение достигнуто в 72,7% (24/33), при субтипе S256 – в 78,9% (15/19). Во II группу переведены 12,1% (4/33) пациентов, 50% из них с субтипом S256. При генотипах LAM и X клиническое излечение достигнуто в 100% случаев наблюдения.

Таблица 3. Частота МЛУ- и ШЛУ-штаммов при субтипах Beijing CC2/W148 и S256
Table 3. Frequency of MDR and XDR strains in subtypes CC2/W148 and S256 of the Beijing genotype

Генотип	Всего	МЛУ/ШЛУ		Без МЛУ/ШЛУ		χ^2
		n	%	n	%	
CC2/W148	34	29	85,3	5	14,7	$\chi^2 = 61,706$, $df = 1$ $p < 0,001$
Другие Beijing	116	17	14,7	99	85,3	
S256	19	15	78,9	4	21,1	$\chi^2 = 1,815$, $df = 1$ $p = 0,178$
Другие S	14	8	57,1	6	42,9	

Таблица 4. Эффективность химиотерапии за 24 мес. у впервые выявленных больных туберкулезом легких по основным генотипам *M. tuberculosis*

Table 4. The chemotherapy efficacy in 24 months in new pulmonary tuberculosis patients by main genotypes of *M. tuberculosis*

Генотип	Прекращение бактериовыделения		Закрытие полости распада		
			всего		в том числе при хирургическом лечении
	абс.	%	абс.	%	абс.
Beijing (n = 150)	136	90,7	77	84,6	31
В том числе CC2/W148 (n = 32)	25	73,5	12	57,2	4
S (n = 33)	26	78,8	19	100,0	6
В том числе S256 (n = 19)	16	84,2	5	100,0	1
T (n = 42)	39	92,8	24	85,7	9
Haarlem (n = 25)	25	100,0	14	100,0	3
LAM (n = 22)	22	100,0	13	100,0	2
Ural (n = 22)	22	100,0	10	100,0	2
Uganda (n = 9)	8	88,9	7	87,5	4
X (n = 6)	6	100,0	4	100,0	0
Orphan (n = 3)	3	100,0	0	0	0
Всего (n = 312)	287	92,0	168	89,4	57

Таблица 5. Результаты исходов туберкулеза у впервые выявленных больных по основным генотипам *M. tuberculosis*

Table 5. Tuberculosis outcomes in new patients by main genotypes of *M. tuberculosis*

Генотипы	Клиническое излечение		Перевод во II группу		Выбыли		Умерли от ТБ		Умерли от других причин	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beijing (n = 150)	110	73,4	19	12,6	5	3,3	10	6,7	6	4,0
В том числе CC2/W148 (n = 32)	14	41,2	9	26,5	1	2,9	8	23,5	2	5,9
S (n = 33)	24	72,7	4	12,1	1	3,0	3	9,1	1	3,0
В том числе S256 (n = 19)	15	78,9	2	10,5	-	-	1	5,3	1	5,3
T (n = 42)	33	78,7	3	7,1	-	-	3	7,1	3	7,1
Haarlem (n = 25)	21	84,0	-	-	1	4,3	-	-	3	13,1
LAM (n = 22)	22	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Ural (n = 22)	20	90,9	-	-	-	-	-	-	2	9,1
Uganda (n = 9)	6	66,7	-	-	-	-	-	-	3	33,3
X (n = 6)	6	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Orphan (n = 3)	3	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего (n = 312)	245	78,6	26	8,3	7	2,2	16	5,1	18	5,8

Таким образом, анализ неблагоприятных исходов при эпидемически значимых субтипах Beijing CC2/W148 и S256 показал высокую частоту хронизации туберкулезного процесса и высокую долю умерших от туберкулеза при субтипе CC2/W148 со статистической значимостью ($\chi^2 = 7,573$; $p = 0,006$ и $\chi^2 = 20,092$; $p < 0,001$) (табл. 6).

Закключение

У впервые выявленных 312 пациентов, постоянно проживающих в Республике Саха (Якутия), из штаммов МБТ определены 8 семейств генотипов *M. tuberculosis*: Beijing, S, T, Haarlem, LAM, Ural, Uganda и X. При всех генотипах *M. tuberculosis* пре-

Таблица 6. Частота неблагоприятных исходов при субтипах Beijing CC2/W148 и S 256

Table 6. The frequency of unfavorable outcomes in subtypes CC2/W148 and S 256 of the Beijing genotype

Генотип	Всего n	Переведены во II группу		χ^2	Умерли от туберкулеза		χ^2
		абс.	%		абс.	%	
CC2/W148	34	9	26,5	$\chi^2 = 7,573$, df = 1 $p = 0,006$	8	23,5	$\chi^2 = 20,092$, df = 1 $p < 0,001$
Другие Beijing	116	10	8,6		2	1,7	
S 256	19	2	10,5	$\chi^2 = 0,107$, df = 1 $p = 0,744$	1	5,3	$\chi^2 = 0,794$, df = 1 $p = 0,373$
Другие S	14	2	14,3		2	14,3	

обладала инфильтративная форма туберкулеза легких с деструктивными изменениями. Острое начало заболевания и тяжелое состояние чаще встречались у пациентов с МБТ с субтипом CC2/W148 Beijing, при генотипах T и S, более выраженных при его субтипе S256.

Среди основных генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в республике, эпидемическое значение имеют генотипы Beijing и S, которые доминируют по распространенности МЛУ и ШЛУ возбудителя: при генотипе Beijing – в 30,6% случаев, при субтипе CC2/W148 – в 85,3%; при генотипе S – в 69,7%, в том числе при эндемичном для региона субтипе S256 – в 78,9%.

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. Алексеева Г. И., Астафьев В. А., Винокуров И. И. и др. Туберкулез: эпидемиология и организация борьбы в современных условиях Крайнего Севера (на примере Республики Саха (Якутия)). – Новосибирск: Наука, 2015. – 196 с.
2. Бадлеева М. В., Жданова С. Н., Баасансүрэн Э., Огарков О. Б., Эрдэнэ-гэрэл Н., Орлова Е. А., Оюунтуяа Т., Савилов Е. Д., Буянхшиг Б., Пунцаг Б., Нямхуу Д. Молекулярно-генетические особенности туберкулеза в Монголии и граничащих с ней регионах России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 5 (96). – С. 53-57.
3. Жданова С. Н. Молекулярно-эпидемиологическое исследование распространения основных генотипов возбудителя туберкулеза в Северной Азии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2018. – 48 с.
4. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Винокурова М. К., Алексеева Г. И., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 7. – С. 40-48.
5. Кальф-Калиф Я. Я. Лейкоцитарный индекс интоксикации // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31-33.
6. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., Harris S. R., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Corander J., Bryant J., Parkhill J., Nejentsev S., Horstmann R. D., Brown T., Drobniowski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population // Nat Genet. – 2014. – 46. – P. 279-286. doi: 10.1038/ng.2878.
7. Couvin D., Rastogi N. Tuberculosis – a global emergency: tools and methods to monitor, understand, and control the epidemic with specific example of the Beijing lineage // Tuberculosis (Edinb.). – 2015. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. S177-189. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.023.
8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C. et al. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th-19th century // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e89877. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877.
9. de Steenwinkel J. E., ten Kate M. T., de Knecht G. J. et al. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and association with MDR TB // Emerg Infect Dis. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 660-663. DOI: 10.3201/eid1804.110912.
10. Ford C. B., Shah R. R., Maeda M. K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45, № 7. – P. 784-790. doi: 10.1038/ng.2656.
11. Merker M., Blin C., Mona S. et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage // Nat. Genet. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 242-249. doi: 10.1038/ng.3195.
12. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: insights from Beijing and Ural families // Tuberculosis (Edinb.). – 2015. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. S167- S 176. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.031.

REFERENCES

1. Alekseeva G.I., Astafiev V.A., Vinokurov I.I. et al. *Tuberkulez: epidemiologiya i organizatsiya borby v sovremennykh usloviyakh Kraynego Severa (na primere Respubliki Sakha (Yakutiya))*. [Tuberculosis: epidemiology and organization of control in the modern conditions of the High North (on the example of the Republic of Sakha (Yakutia))]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2015, 196 p.
2. Badleeva M.V., Zhdanova S.N., Baasansuren H., Ogarkov O.B., Erdehneghehl N., Orlova E.A., Oyuuntuyaa T., Savilov E.D., Buyankhishig B., Puntsag B., Nyamkhoo D. Molecular genetic characteristics of tuberculosis in Mongolia and neighboring regions of Russia. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2017, vol. 16, no. 5 (96), pp. 53-57. (In Russ.)
3. Zhdanova S.N. *Molekulyarno-epidemiologicheskoe issledovanie rasprostraneniya osnovnykh genotipov vzbuditelya tuberkuleza v Severnoy Azii*. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. [The molecular epidemiological study of transmission of main genotypes of *M. tuberculosis* in the Northern Asia. Synopsis of Doct. Diss.]. Irkutsk, 2018, 48 p.
4. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* of the Beijing genotype in the Sakha Republic (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 7, pp. 40-48. (In Russ.)
5. Kalf-Kalif Ya.Ya. Leukocyte index of intoxication. *Vrachebnoye Delo*, 1941, no. 1, pp. 31-33. (In Russ.)
6. Casali N., Nikolayevskyy V., Balabanova Y., Harris S.R., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Corander J., Bryant J., Parkhill J., Nejentsev S., Horstmann R.D., Brown T., Drobniowski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.*, 2014, 46, pp. 279-286. doi: 10.1038/ng.2878.
7. Couvin D., Rastogi N. Tuberculosis – a global emergency: tools and methods to monitor, understand, and control the epidemic with specific example of the Beijing lineage. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, suppl. 1, pp. S177-189. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.023.
8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C. et al. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th-19th century. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e89877. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877.
9. de Steenwinkel J.E., ten Kate M.T., de Knecht G.J. et al. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and association with MDR TB. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 660-663. doi: 10.3201/eid1804.110912.
10. Ford C.B., Shah R.R., Maeda M.K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutation rate estimates from different lineages predict substantial differences in the emergence of drug-resistant tuberculosis. *Nat. Genet.*, 2013, vol. 45, no. 7, pp. 784-790. doi: 10.1038/ng.2656.
11. Merker M., Blin C., Mona S. et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat. Genet.*, 2015, vol. 47, no. 3, pp. 242-249. doi: 10.1038/ng.3195.
12. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, suppl. 1, pp. S167- S176. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.031.

13. Pepperell C. S., Grank J. M., Alexander D. C. et al. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108, № 16. – P. 6526-6531. doi: 10.1073/pnas.1016708108.
14. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I. et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 9227. doi:10.1038/s41598-017-10018-5.
15. Zhdanova S., Heysell S. K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E. R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108.
13. Pepperell C.S., Grank J.M., Alexander D.C. et al. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 16, pp. 6526-6531. doi: 10.1073/pnas.1016708108.
14. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I. et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 9227. doi:10.1038/s41598-017-10018-5.
15. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E.R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"»,
677015, г. Якутск, ул. П. Алексеева, д. 93.

Евдокимова Надежда Евстафьевна

врач-ординатор отделения терапии туберкулеза легких.

Тел.: +7 (4112) 44-80-33.

E-mail: Nadya_evdok@mail.ru

Винокурова Мария Константиновна

доктор медицинских наук,

заместитель директора по науке.

Тел.: +7 (4112) 39-03-30.

E-mail: mkvin61@mail.ru

Кравченко Александр Федорович

доктор медицинских наук, директор.

Тел.: +7 (4112) 47-51-59.

E-mail: kravchenkoaf@tub.ykt.ru

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека»,
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.

Жданова Светлана Николаевна

доктор медицинских наук,

старший научный сотрудник лаборатории

эпидемиологически и социально значимых инфекций.

Тел.: +7 (3952) 20-73-67.

E-mail: svetnii@mail.ru

Огарков Олег Борисович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии.

Тел.: +7 (3952) 20-73-67.

E-mail: obogarkov@mail.ru

Савилов Евгений Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально
значимых инфекций.

Тел.: +7 (3952) 33-34-23.

E-mail: savilov47@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Practical Phthisiology Center,
93, P. Alekseev St., Yakutsk, 677015.

Nadezhda E. Evdokimova

Resident Physician of Pulmonary Tuberculosis Treatment
Department.

Phone: +7 (4112) 44-80-33.

Email: Nadya_evdok@mail.ru

Maria K. Vinokurova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research.

Phone: +7 (4112) 39-03-30.

Email: mkvin61@mail.ru

Aleksandr F. Kravchenko

Doctor of Medical Sciences, Director.

Phone: +7 (4112) 47-51-59.

Email: kravchenkoaf@tub.ykt.ru

Research Center of Family Health and Reproduction Problems,
16, Timiryazeva St.,
Irkutsk, 664003.

Svetlana N. Zhdanova

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher
of the Laboratory of Epidemiologically
and Socially Important Diseases.

Phone: +7 (3952) 20-73-67.

Email: svetnii@mail.ru

Oleg B. Ogarkov

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher,
Head of Epidemiology and Microbiology Department.

Phone: +7 (3952) 20-73-67.

Email: obogarkov@mail.ru

Evgeniy D. Savilov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of the Laboratory of Epidemiologically
and Socially Important Diseases.

Phone: +7 (3952) 33-34-23.

Email: savilov47@gmail.com

Поступила 26.02.2020

Submitted as of 26.02.2020



Рентгенологические и морфологические параллели при саркоидозе органов дыхания

И. А. ПАЛЬЧИКОВА¹, О. А. ДЕНИСОВА², Г. М. ЧЕРНЯВСКАЯ², И. Л. ПУРЛИК², Т. П. КАЛАЧЕВА², Г. Э. ЧЕРНОГОРЮК²

¹ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, РФ

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить рентгенологические и морфологические параллели при саркоидозе органов дыхания (СОД).

Материалы и методы. В исследование включен 121 пациент с СОД в возрасте от 21 года до 66 лет, находившийся на обследовании в 2007-2019 гг. Анализ рентгенологических проявлений саркоидоза оценивался по основным параметрам (симметричность поражения, размер внутригрудных лимфоузлов, наличие диссеминации, пневмофиброз). Проводилось расширенное морфологическое исследование биоптатов с изучением количественного и качественного состава гранул.

Результаты. Использование компьютерной томографии органов грудной клетки показало несоответствие лучевой картины при СОД традиционной классификации стадий по Wurm. Изменения в паренхиме легких и увеличение лимфоузлов средостения обнаружены у всех больных с I-III стадиями. Составляющие клеточных элементов воспалительного инфильтрата при разных стадиях СОД не отличались. Однако с утяжелением лучевой стадии нарастало количество гранул и имела прямая корреляционная зависимость между количеством гранул в биоптате и рентгенологической стадией по Wurm ($r = 0,24$; $p < 0,05$), а также увеличивалась частота гранул с некрозом ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: саркоидоз, морфологическое строение гранулемы, лучевые стадии

Для цитирования: Пальчикова И. А., Денисова О. А., Чернявская Г. М., Пурлик И. Л., Калачева Т. П., Черногорюк Г. Э. Рентгенологические и морфологические параллели при саркоидозе органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 48-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-48-54>

Radiological and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis

I. A. PALCHIKOVA¹, O. A. DENISOVA², G. M. CHERNYAVSKAYA², I. L. PURLIK², T. P. KALACHEVA², G. E. CHERNOGORYUK²

¹Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The objective of the study: to study the radiological and morphological parallels in respiratory sarcoidosis (RS).

ABSTRACT

Subjects and methods. 121 patients with respiratory sarcoidosis were enrolled in the study, their ages varied from 21 to 66 years, they all were examined in 2007-2019. The analysis of radiological manifestations of sarcoidosis was assessed according to the main parameters (symmetry of the lesions, the size of the intrathoracic lymph nodes, the presence of dissemination, pneumofibrosis). The extended morphological testing of biopsy specimens was carried including evaluation of the quantitative and qualitative composition of granulomas.

Results. The chest computed tomography revealed a discrepancy between the radiation signs in respiratory sarcoidosis and the staging theory by Wurm. Changes in the lung parenchyma and swelling of the mediastinal lymph nodes were found in all patients at stages I-III. The components of the cellular elements of the inflammatory infiltrate did not differ at different stages of respiratory sarcoidosis. However, as the radiological changes progress, the number of granulomas increased and there was a direct correlation between the number of granulomas in the biopsy specimen and the X-ray staging by Wurm ($r = 0,24$; $p < 0,05$), while the frequency of granulomas with necrosis also increased ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Key words: sarcoidosis, morphological structure of granulomas, radiation stages

For citations: Palchikova I.A., Denisova O.A., Chernyavskaya G.M., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Chernogoryuk G.E. Radiological and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 48-54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-48-54>

Для корреспонденции:

Калачева Татьяна Петровна
E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Correspondence:

Tatiana P. Kalacheva
Email: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Саркоидоз является распространенным системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, имеющим множество клинических масок: от бессимптомных до серьезных поражений различных органов и систем [11]. Известно, что для саркоидоза типичен гранулематозный характер воспаления и возникает он в генетически восприимчивом организме под действием триггеров окружающей и внутренней среды, обладающих антигенными свойствами [7, 13, 15]. Диагностика саркоидоза основывается на лучевых и гистологических ме-

тодах исследования, а также клиническом опыте специалистов разного профиля [5]. В литературе достаточно подробно изучены особенности строения гранулемы и рентгенологические паттерны при разных вариантах течения саркоидоза органов дыхания (СОД) [3, 6]. Лучевые методы визуализации играют важную роль не только в постановке диагноза, но и в прогнозировании клинического течения и исхода СОД, а также во многом определяют решение о терапевтической тактике ведения пациента [2] (например, I стадия СОД ассоциирована со спон-

танной ремиссией и сдержанной терапевтической стратегией, а стадия IV связана с более высокой смертностью [14]). При этом морфологическому исследованию отведена роль лишь в верификации диагноза. С учетом внедрения в диагностику саркоидоза гистологических методов и расширения возможностей лучевых методов исследования за счет компьютерной томографии (КТ) возникает необходимость поиска новых подходов к классификации СОД для определения алгоритма ведения больных. В последние годы появились немногочисленные научные работы по оценке морфологических параметров и соответствия их рентгенологическим признакам СОД [1, 4, 8].

Цель исследования: изучить рентгенологические и морфологические параллели при СОД.

Материалы и методы

В исследование включен 121 больной (50,4% мужчин и 49,6% женщин) с верифицированным СОД. Критерии не включения в исследование – больные с тяжелой сопутствующей патологией: хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом тяжелого течения или в стадии декомпенсации, онкопатологией, туберкулезом, болезнями почек с почечной недостаточностью, иными болезнями легких с дыхательной недостаточностью.

Возраст 121 пациента, включенного в исследование, был от 21 года до 66 лет. Все они обследованы на базе отделения пульмонологии и консультативно-диагностической поликлиники Томской областной клинической больницы в период наблюдения с 2007 по 2019 г. Длительность наблюдения за пациентами – от 6,4 до 11,6 года. Медиана возраста пациентов на момент начала заболевания – 38 лет. В ходе обследования изучались жалобы, анамнез заболевания, включая профессиональный, данные рентгенологического исследования (рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в 2 проекциях, КТ ОГК). При анализе рентгенологических проявлений саркоидоза оценивались: симметричность поражения, размер внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ), объем диссеминации с размером очагов и фокусов, зоны поражения, наличие участков «матового стекла», кальцинатов, кистозных изменений, пневмофиброза, эмфиземы, плевральных наложений. При распределении больных по рентгенологическим стадиям использовалась классификация Wurm в модификации J. Scadding и рекомендованная Федеральными согласительными клиническими рекомендациями от 2014 г.: 0 стадия – нет изменений на рентгенограмме ОГК (внегочечный саркоидоз); I стадия – лимфаденопатия ВГЛУ, паренхима легких не изменена; II стадия – лимфаденопатия ВГЛУ, патологические изменения паренхимы легких; III стадия – патология легочной паренхимы без лимфаденопатии ВГЛУ, IV стадия – необратимый фиброз легких. Всем больным проводилась видеоторакоскопия с

прицельной биопсией из пораженного участка легких и ВГЛУ с патоморфологическим изучением биоптатов. Диагноз СОД подтвержден гистологически у всех пациентов. При гистологическом исследовании изучался количественный состав биоптата. С помощью метода визуальной микроскопии (микроскоп Leica DM 3000) по общепринятой методике в 10 полях зрения при 100-кратном увеличении подсчитывалось общее количество клеток. Исследовалось в полях зрения количество гранулем, гигантских клеток, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов. Оценивалось качественно наличие других морфологических образований в биоптатах: гиалиноза, телец Шаумана, некроза, штампованности, кальциноза, фиброза и васкулита. Кальциноз и васкулит в биоптатах встречались крайне редко – 2/121 (1,7%) случая, фиброз не обнаружен ни в одном случае, в связи с чем перечисленные параметры в дальнейших расчетах не учитывались.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Статистические расчеты включали линейный корреляционный анализ Спирмена, анализ ассоциаций, анализ межгрупповых различий. Сопоставимость групп проверялась при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни, рассчитывались средние величины, ошибка средней, верхний и нижний квартиль, проводился непараметрический анализ перекрестных таблиц с расчетом критерия сопряженности χ^2 Пирсона, если ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, критерий хи-квадрат рассчитывался с поправкой Йейтса. Если ожидаемое явление меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера. Сила корреляционных связей характеризовалась как прямая слабая (r от 0,18 до 0,26); прямая умеренная (r от 0,28 до 0,44); обратная слабая (r от -0,18 до -0,26); обратная умеренная (r от -0,28 до -0,44). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе исследования выявлено следующее распределение 121 пациента по рентгенологическим стадиям (классификация Wurm в модификации J. Scadding): 0 стадия – 0, I стадия – 36 (29,8%) человек, II стадия – 79 (65,3%), III стадия – 6 (4,9%), IV стадия – 0%. Преобладали пациенты со II стадией заболевания. По данным литературы, частота встречаемости 0 стадии 8-16%, а IV – около 5% [9]. Среди 121 пациента острое течение саркоидоза в виде симптомокомплекса Лефгрена встретилось у 10 (8,3%). В большинстве случаев заболевание имело первично хроническое течение.

Анализ полученных результатов показал, что при комплексном лучевом исследовании (рентгенография ОГК в 2 проекциях и КТ ОГК) обнаружены изменения, характерные не только для определенных рентгенологических стадий заболевания. Так,

внутригрудная лимфаденопатия наблюдалась при всех стадиях СОД, но при I и II она была умеренной или значительной – ВГЛУ более 3 см, а при III стадии во всех случаях имело место незначительное увеличение до 1,5 см. Частота рентгенологических изменений, выявленных у всех пациентов, представлена в табл. 1. У пациентов с I стадией в легких выявлены немногочисленные очаги с единичными кальцинатами и зонами «матового стекла». На фоне интерстициальных изменений у пациентов со II и с III стадией определялись очаговые тени. При прогрессировании заболевания происходило слияние очагов с формированием мягкотканых конгломератов и развитием локального фиброза. При III стадии зон «матового стекла» не зарегистрировано. Плевральные наложения отмечались при всех рентгенологических стадиях с разной частотой. Рентгенологические изменения, обнаруженные в легких и лимфоузлах на I и II стадии заболевания, в основном были двухсторонними, при III стадии в 1/3 случаев наблюдалась асимметричность поражения.

Проведено сопоставление данных морфологического исследования при разных рентгенологических стадиях СОД (табл. 2).

В целом, клеточный состав воспалительного инфильтрата при разных стадиях СОД не отличался и был представлен лимфоцитами, макрофагами, гигантскими клетками, нейтрофилами, редко эозинофилами, что соответствует данным литературы. Однако с утяжелением стадии нарастало количество гранулем, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью между количеством гранулем в биоптате и рентгенологической стадией ($r = 0,24$; $p < 0,05$). При этом с утяжелением рентгенологической стадии увеличивается склонность гранулем к некрозу ($r = 0,39$; $p < 0,05$) (табл. 3).

В литературе отмечено, что при саркоидозе наблюдается развитие центрального некроза в 35% случаев. При этом в начале формирования некроза можно обнаружить нейтрофилы, при окклюзии просвета сосуда гранулемами может развиваться ишемический некроз [11]. В нашем исследо-

Таблица 1. Встречаемость рентгенологических проявлений при разных стадиях СОД

Table 1. Frequency of radiological manifestations at different stages of respiratory sarcoidosis

Рентгенологические изменения	Рентгенологическая стадия, n (%)			P_{I-II}	P_{II-III}	P_{I-III}
	I n = 36	II n = 79	III n = 6			
Симметричность поражения	28 (78%)	49 (62%)	2 (33%)	$p = 0,15$	$p = 0,21$	$p < 0,05$
Небольшое увеличение ВГЛУ до 1,5 см	8 (22%)	20 (25%)	6 (100%)	$p = 0,90$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Умеренное увеличение ВГЛУ от 1,5 до 3см	18 (50%)	40 (51%)	0	$p = 0,95$	$p = 0,03$	$p = 0,03$
Значительное увеличение ВГЛУ > 3см	10 (28%)	27 (34%)	0	$p = 0,49$	$p = 0,17$	$p = 0,31$
Синдром консолидации	н.п.	19 (24%)	6 (100%)	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Массивная диссеминация с наличием крупных очагов	н.п.	14 (18%)	2 (33%)	$p < 0,01$	$p = 0,31$	$p = 0,02$
Массивная диссеминация с наличием только средних и мелких очагов	н.п.	20 (25%)	4 (67%)	$p < 0,01$	$p = 0,05$	$p < 0,01$
Умеренная диссеминация при любом размере очагов	н.п.	27 (34%)	0	$p < 0,01$	$p = 0,17$	$p = 0,16$
Немногочисленные очаги по КТ	18 (50%)	8 (10%)	0	$p < 0,01$	$p = 0,54$	$p = 0,03$
Наличие «матового стекла»	6 (17%)	11 (14%)	0	$p = 0,92$	$p = 0,42$	$p = 0,57$
Наличие кальцинатов	2 (6%)	10 (13%)	6 (100%)	$p = 0,34$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Кистозные изменения легких	0	8 (10%)	2 (33%)	$p = 0,05$	$p = 0,15$	$p = 0,02$
Пневмофиброз	6 (17%)	11 (14%)	6 (100%)	$p = 0,92$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Эмфизема	0	10 (13%)	2 (33%)	$p = 0,03$	$p = 0,20$	$p = 0,02$
Плевральные наложения	12 (33%)	31 (39%)	6 (100%)	$p = 0,54$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Таблица 2. Количественная морфологическая характеристика биоптата при разных стадиях СОД

Table 2. Quantitative morphological characteristics of the biopsy specimens at different stages of respiratory sarcoidosis

Морфологические изменения	Рентгенологическая стадия (Me (Q1,Q2))			P_{I-II}	P_{II-III}	P_{I-III}
	I стадия (n = 36)	II стадия (n = 79)	III стадия (n = 6)			
Гранулемы (кол-во в п/з)	1 (0; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 3)	$p < 0,01$	$p = 0,83$	$p < 0,01$
Гигантские клетки (кол-во в п/з)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	2 (0; 2)	$p = 0,57$	$p = 0,90$	$p = 0,57$
Лимфоциты (% в п/з)	22 (14; 28)	28 (15; 40)	30 (11; 35)	$p = 0,42$	$p = 0,70$	$p = 0,42$
Макрофаги (% в п/з)	73 (60; 85)	70 (51; 84)	70 (60; 89)	$p = 0,25$	$p = 0,44$	$p = 0,25$
Нейтрофилы (% в п/з)	0 (0; 4)	1 (0; 6)	0 (0; 5)	$p = 0,44$	$p = 0,38$	$p = 0,44$
Эозинофилы % в п/з	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	$p = 0,29$	$p = 0,19$	$p = 0,29$

Примечание: п/з – поле зрения при микроскопии

Таблица 3. Встречаемость качественных морфологических признаков в биоптате при разных стадиях СОД
Table 3. Frequency of qualitative morphological signs in the biopsy specimens at different stages of respiratory sarcoidosis

Морфологические изменения	Рентгенологическая стадия, n (%)			p_{I-II}	p_{II-III}	p_{I-III}
	I стадия (n = 36)	II стадия (n = 79)	III стадия (n = 6)			
Гиалиноз	18 (50%)	34 (43%)	2 (33,3%)	$p = 0,49$	$p = 0,56$	$p = 0,67$
Некроз	0	22 (27,8%)	4 (66,7%)	$p < 0,01$	$p = 0,07$	$p < 0,01$
Тельца Шаумана	4 (11,1%)	18 (22,8%)	2 (33,3%)	$p = 0,20$	$p = 0,62$	$p = 0,20$
Штампованность	18 (50%)	42 (53,2%)	4 (66,7%)	$p = 0,75$	$p = 0,68$	$p = 0,67$

вании некроз встречался в 27,8% при II стадии и в 66,7% – при III стадии.

Параллельный анализ рентгенологических стадий и морфологических характеристик биоптата позволяет сделать выводы о том, что наличие некроза и гранулем в воспалительном инфильтрате увеличивается с переходом в более высокую лече-вую стадию.

В исследовании R. Aleksionienė также проводил сопоставление рентгенологических данных, но с клетками жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ), и установил, что процентное содержание нейтрофилов в цитограмме жБАЛ увеличивалось на стадиях II и III. Увеличение числа нейтрофилов, снижение лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 связаны с повышенной рентгенографической ста-дией саркоидоза. Автором отмечено, что увеличе-ние количества нейтрофилов и/или эозинофилов в БАЛ было связано с прогрессирующим течением хронического заболевания [12].

Проведенные расчеты с помощью метода корреляционного анализа между рентгенологическими

параметрами и морфологическими характери-стиками в биоптате при СОД подтвердили наличие статистически значимых прямых и обратных связей между ними (табл. 4). Так, с размерами ВГЛУ коррелировали следующие морфологиче-ские характеристики: наличие штампованности, некроза, гигантских клеток, нейтрофилов и те-лец Шаумана, но сила корреляционных связей была различной: от небольшой до умеренной ($r = 0,18; -0,48; p < 0,05$). Численность гранулем напрямую зависела от размеров лимфоузлов, они достоверно чаще встречались при небольших раз-мерах увеличения до 1,5 см ($r = 0,24; p < 0,01$). При значительном увеличении ВГЛУ количество гранулем и нейтрофилов существенно снижа-лось ($r = -0,24; -0,37, p < 0,01$), реже наблюдалась штампованность ($r = -0,20; p < 0,05$). Количество лимфоцитов в биоптате напрямую коррелиро-вало с умеренной внутригрудной лимфаденопа-тией ($r = 0,24; p < 0,05$), а количество макрофагов достоверно чаще встречалось при значительном увеличении лимфоузлов размером более 3 см

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа рентгенологических проявлений и морфологических характеристик воспалительного инфильтрата при СОД
Table 4. The results of correlation analysis of radiological manifestations and morphological characteristics of the inflammatory infiltrate in respiratory sarcoidosis

Рентгенопроявления	Коэффициенты корреляции r							
	Морфологические данные							
	гранулемы	некроз	гигантские клетки	тельца Шаумана	нейтрофилы	макрофаги	лимфоциты	штампованность
Небольшое увеличение ВГЛУ до 1,5 см	0,24**	0,35**	0,36**	0,48**	0,20*	-0,1	0,03	0,18*
Умеренное увеличение ВГЛУ от 1,5 до 3 см	0,01	-0,17	-0,13	-0,22*	0,15	-0,23*	0,24**	-0,01
Значительное увеличение ВГЛУ > 3 см	-0,24**	-0,16	-0,20*	-0,23*	-0,37**	0,33**	-0,28**	-0,20*
Массивная диссеминация с консолидацией	0,31**	0,32**	-0,21*	0,07	-0,15	0,1	-0,1	0,1
Умеренная диссеминация при любом размере очагов	0,01	0,1	0,15	0,12	0,35**	-0,33**	0,22*	0,1
Немногочисленные очаги	-0,18*	-0,19*	-0,17	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0,14
Пневмофиброз	-0,2	0,03	-0,26*	0,1	-0,2	0,2	-0,2	0,02
Эмфизема	0,25*	0,24*	0,44**	0,41**	0,17	-0,1	0,04	0,13
Кальцинаты	0,1	0,31**	0,12	0,23*	0,1	-0,1	0,1	-0,01

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

($r = 0,33$; $p < 0,01$). Морфологические показатели также зависели от объема поражения легочной ткани. Массивная диссеминация с наличием консолидации ассоциирована с наличием некроза и большей плотностью гранулем ($r = 0,32$, $p < 0,01$), в то время как при умеренной диссеминации таких закономерностей не обнаружено.

При умеренной диссеминации отмечены связи с наличием в воспалительном инфильтрате нейтрофилов ($r = 0,35$), лимфоцитов ($r = 0,22$) и эозинофилов ($r = 0,44$; $p < 0,01$). Кроме того, выявлено, что наличие кальцинатов на рентгенограммах прямо коррелировало с некрозом и наличием телец Шаумана ($r = 0,31$, $p < 0,01$). Это вполне закономерно, так как считается, что кальцинирование можно рассматривать как исход некроза. Число гигантских клеток в полях зрения, которые образуются при слиянии мононуклеарных фагоцитов, находилось в обратной связи с массивным поражением легких ($r = -0,21$, $p < 0,05$) и пневмофиброзом ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и, вероятно, их можно расценивать как ориентир на более благоприятный исход саркоидоза легких. Наличие эмфиземы напрямую коррелировало с количеством гранулем, некрозом, гигантскими клетками и тельцами Шаумана ($r = 0,24-0,44$; $p < 0,05$).

Комплексный анализ рентгенографии ОГК и данных КТ показал несоответствие реальной лучевой картины традиционным названиям стадий по Wurm. Так, у пациентов с I стадией СОД подразумеваются изолированное поражение ВГЛУ и отсутствие изменений в паренхиме легких. В нашем исследовании в половине случаев имели место очаговые изменения в легких и у 17% изменения в виде «матового стекла», в то время как у всех пациентов, которым по данным рентгенологического исследования ОГК дано заключение об изменениях, соответствовавших III стадии (патология легочной паренхимы без лимфаденопатии), по результатам КТ были найдены увеличенные лимфатические узлы преимущественно до 1,5 см. Фактически по данным КТ ОГК изменения в паренхиме легких обнаружены практически у всех пациентов. Менее выраженные изменения выявлены при I стадии СОД преимущественно в виде немногочисленных очагов и участков «матового стекла». С утяжелением стадии количество и размер очаговых теней нарастали и определялись в виде диссеминированных очагов с формированием конгломератов и наличием синдрома консолидации. Заслуживает отдельного обсуждения факт наличия у 17% больных при I стадии СОД снижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла». Этот симптом ряд авторов расценивают как альвеолит. Считается, что его развитие предшествует формированию гранулем. Правильная трактовка указанных изменений может означать, что подход к определению терапевтической тактики даже при I стадии СОД может быть дифференцированным и требовать более активного

лечебного вмешательства. При II и III стадиях заболевания в целом выявлены сходные рентгенологические и КТ-симптомы поражения легочной ткани: массивная и умеренная диссеминация с наличием конгломератов и фокусов, кальцинаты, кистозные изменения, локальный пневмофиброз и эмфизема, но частота встречаемости их различна. При этом наиболее выраженные изменения наблюдались при III стадии, у каждого третьего – кистозные изменения в легких.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что традиционная рентгенография органов дыхания не может обеспечить достаточной информацией при СОД, так как ее разрешающая способность не позволяет выявлять очаги малого размера и минимальные патологические процессы в легочной ткани, как и незначительное (до 1,5 см) увеличение лимфоузлов средостения. В этой связи при подзрении на СОД пациентам должны проводиться КТ ОГК и биопсия из участков легкого, рекомендованных по заключению КТ. Полученные данные свидетельствуют о том, что при СОД в большинстве случаев поражаются и лимфатические узлы, и легкие. Таким образом, разделение на лучевые стадии в классификации по Wurm оказывается весьма условным и с учетом современных диагностических возможностей требует пересмотра. Подобное мнение высказывают и другие авторы [10], считая, что лучевые стадии не отражают хронологии патологического процесса.

Учитывая неспецифичность морфологических признаков, свойственных определенным рентгенологическим стадиям, можно сделать вывод не о качественном различии в стадиях, а, скорее, о количественном. Количество гранулем в полях зрения, которое увеличивается с утяжелением стадии заболевания, и наличие некроза, который также зависит от объема клеточной инфильтрации и поражения сосудов, свидетельствуют о большей активности и распространенности процесса [11]. Вторая рентгенологическая стадия является самой неоднородной и с точки зрения морфологии. Большое значение имеет определение размеров ВГЛУ, которые, как оказалось, стали весьма специфичными для рентгенологической стадии. На основании наличия корреляционных связей между внутригрудной лимфаденопатией и морфометрическими характеристиками биоптата возможно выделить 3 вида лучевых вариантов лимфаденопатии при СОД с различной тканевой реакцией: 1) незначительное увеличение ВГЛУ (до 1,5 см) с высоким содержанием клеток, преобладанием гранулем и некроза; 2) умеренная внутригрудная лимфаденопатия (от 1,5 до 3 см) с преобладанием лимфоцитов; 3) значительное увеличение ВГЛУ (> 3 см) с преобладанием макрофагов.

Выводы

1. Между рентгенологическими изменениями органов дыхания и морфологическими данными по легочной ткани при СОД имеется корреляционная связь.
2. Обычная рентгенография ОГК в 2 проекциях не может обеспечить достаточной информацией при СОД, поэтому КТ ОГК должна входить в обследование пациентов с СОД.

3. Морфологическое исследование гранулемы важно для характеристики стадий СОД и прогноза течения заболевания.
4. Традиционная классификация СОД по Wurm в модификации J. Scadding в связи с расширением возможностей лучевых и гистологических методов диагностики нуждается в коррекции.

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. Броницкая А. Ю., Бондаренко К. В. Выявление рентгенологических и морфологических паттернов при саркоидозе легких // Наука среди нас. – 2018. – Т. 3, № 7. – С. 149-154.
2. Визель И. Ю., Визель А. А., Шаймуратов Р. И. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 3. – С. 48-52.
3. Зайцев А. А., Антипушина Д. Н., Сивокотов И. В. Практические возможности ПЭТ/КТ в оценке активности и распространенности саркоидоза // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 119-122.
4. Коган Е. А., Кичигина О. Н., Демур С. А., Осипенко В. И. Морфологические, иммуногистохимические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе легких // Архив патологии. – 2012. – № 3. – С. 37-43.
5. Петров Д. В., Овсянников Н. В., Андрес В. Ф. Парадигма клинико-инструментальных особенностей саркоидоза органов дыхания // Практическая медицина. – 2011. – Т. 3, № 51. – С. 85-88.
6. Рызванович Ю. А., Вовкогон Е. В. Диагностика саркоидоза органов дыхания с помощью компьютерной томографии // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 66-71.
7. Сесь Т. П. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких // Журнал Цитокины и воспаление. – 2002. – № 3. – С. 1-8.
8. Терпигорев С. А. Новые подходы к оценке течения и прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов. – М., 2014. Медицинские диссертации.
9. Терпигорев С. А., Сташук Г. А., Дуброва С. Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза // Клиническая медицина. – 2008. – № 12. – С. 13-17.
10. Трофименко И. Н., Черняк Б. А. Саркоидоз: практическое пособие. Иркутск, 2016. – С. 48.
11. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II. Классификация, этиопатогенез, клиника // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-81. doi: org/10.20969/vskm.
12. Aleksonienė R., Zeleckienė I., Matačiūnas M., Purnaitė R., Jurgauskienė L., Malickaitė R., Strumilienė E., Gruslys V., Zablockis R., Danila E. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and bronchoalveolar lavage fluid cells in newly diagnosed sarcoidosis // J. Thorac. Dis. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 88-95. doi:10.21037 / июнь 2017.01.17.
13. Hofmann S., Fisher A. et al. The Genome-wide association study reveals evidence of a relationship with sarcoidosis in 6p12.1 // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38. – P. 1127-1135.
14. Nunes H., Uzunhan Y., Gille T., Lamberto C., Valeyre D., Brillet P. Y. Images from sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, № 3. – P. 750-765. doi: 10.1183 / 09031936.00025212.
15. Valentonyte R., Hampe J., Huse K. et al. Sarcoidosis is associated with a shortened mutation of the splicing site in BTNL2 // Nat. Genet. – 2005. – Vol. 37. – P. 357-364.
1. Bronitskaya A.Yu., Bondarenko K.V. Detection of X-ray and morphological patterns in pulmonary sarcoidosis. *Nauka Sredi Nas*, 2018, vol. 3, no. 7, pp. 149-154. (In Russ.)
2. Vigel I.Yu., Vigel A.A., Shaymuratov R.I. X-ray, laboratory and functional parallels in chest sarcoidosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2015, vol. 87, no. 3, pp. 48-52. (In Russ.)
3. Zaytsev A.A., Antipushina D.N., Sivokozov I.V. Practical opportunities of PET/CT in assessing the activity and dissemination of sarcoidosis. *Pulmonologiya*, 2013, no. 6, pp. 119-122. (In Russ.)
4. Kogan E.A., Kichigina O.N., Demura S.A., Osipenko V.I. Morphological, immunohistochemical and radiological manifestations of lung tissue remodeling in pulmonary sarcoidosis. *Arkhiv Patologii*, 2012, no. 3, pp. 37-43. (In Russ.)
5. Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Andes V.F. The paradigm of clinical and instrumental parameters of respiratory sarcoidosis. *Prakticheskaya Meditsina*, 2011, vol. 3, no. 51, pp. 85-88. (In Russ.)
6. Ryzvanovich Yu.A., Vovkogan E.V. Diagnostics of respiratory tuberculosis using computed tomography. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 66-71. (In Russ.)
7. Ses T.P. Specific parameters of inflammation in pulmonary sarcoidosis. *Journal Tsitokiny i Vospaleniye*, 2002, no. 3, pp. 1-8. (In Russ.)
8. Terpigorev S.A. *Novye podkhody k otsenke techeniya i prognoza sarkoidoza legkikh i vnutrigrudnykh limfouzlov*. [New approaches to assessing the course and prognosis of sarcoidosis of the lungs and intrathoracic lymph nodes]. Moscow, 2014, Meditsinskiye Dissertatsii Publ.
9. Terpigorev S.A., Stashuk G.A., Dubrova S.E. Radiological semiotics of sarcoidosis. *Klinicheskaya Meditsina*, 2008, no. 12, pp. 13-17. (In Russ.)
10. Trofimenko I.N., Chernyak B.A. *Sarkoidoz: prakticheskoye posobiye*. [Sarcoidosis: Handbook]. Irkutsk, 2016, pp. 48.
11. Chuchalin A.G., Vigel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliatory guidelines. Part II. Classification, etiopathogenesis, symptoms. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 73-81. (In Russ.) doi:org/10.20969/vskm.
12. Aleksonienė R., Zeleckienė I., Matačiūnas M., Purnaitė R., Jurgauskienė L., Malickaitė R., Strumilienė E., Gruslys V., Zablockis R., Danila E. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and bronchoalveolar lavage fluid cells in newly diagnosed sarcoidosis. *J. Thorac. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 88-95. doi:10.21037 / June 2017.01.17.
13. Hofmann S., Fisher A. et al. The Genome-wide association study reveals evidence of a relationship with sarcoidosis in 6p12.1. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, pp. 1127-1135.
14. Nunes H., Uzunhan Y., Gille T., Lamberto C., Valeyre D., Brillet P.Y. Images from sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. 3, pp. 750-765. doi: 10.1183 / 09031936.00025212.
15. Valentonyte R., Hampe J., Huse K. et al. Sarcoidosis is associated with a shortened mutation of the splicing site in BTNL2. *Nat. Genet.*, 2005, vol. 37, pp. 357-364.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пальчикова Инна Александровна

ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница»,
врач-пульмонолог терапевтического стационара отдела
платных услуг.

634063, г. Томск, ул. И. Черных, д. 96.

Тел.: +7 (3822) 63-00-26.

E-mail: pial83@mail.ru

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

Денисова Ольга Александровна

ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом
физической реабилитации и спортивной медицины,
врач-ревматолог ревматологического отделения
терапевтической клиники.

Тел.: +7 (3822) 90-91-01 (добавочный 1104).

E-mail: oadeni@yandex.ru

Чернявская Галина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии с курсом физической реабилитации
и спортивной медицины.

Тел.: +7 (3822) 90-11-01 (добавочный 1568).

E-mail: chernyavskayag@gmail.com

Пурлик Игорь Леонидович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры патологической анатомии.

Тел.: +7 (3822) 90-95-15 (добавочный 3002).

E-mail: igor0812@rambler.ru

Калачева Татьяна Петровна

доцент кафедры общей врачебной практики
и поликлинической терапии.

Тел.: +7 (3822) 90-11-01 (добавочный 1684).

E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Черногорюк Георгий Эдинович

доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии с курсом физической реабилитации
и спортивной медицины.

Тел.: +7 (3822) 90-11-01 (добавочный 1568).

E-mail: chernogoryuk@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Inna A. Palchikova

Tomsk Regional Clinical Hospital,
Pulmonologist of Therapy In-Patient Fee-for-Service Medicine
Department.

96, Chernykh St., Tomsk. 634063.

Phone: +7 (3822) 63-00-26.

Email: pial83@mail.ru

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

Olga A. Denisova

Assistant at Hospital Therapy Department
with Training Course on Physical Rehabilitation and Sport
Medicine, Rheumatologist of Rheumatology Department
of Therapeutic Clinic.

Phone: +7 (3822) 90-91-01 (ext.1104).

Email: oadeni@yandex.ru

Galina M. Chernyavskaya

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department of Physical
Rehabilitation and Sport Medicine.

Phone: +7 (3822) 90-11-01 (ext.1568).

Email: chernyavskayag@gmail.com

Igor L. Purlik

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anatomical Pathology Department.

Phone: +7 (3822) 90-95-15 (ext.3002).

Email: igor0812@rambler.ru

Tatiana P. Kalacheva

Assistant Professor of General Medical Practice and Polyclinic
Therapy Department.

Phone: +7 (3822) 90-11-01 (ext.1684).

Email: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Georgiy E. Chernogoryuk

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department
of Physical Rehabilitation and Sport Medicine.

Phone: +7 (3822) 90-11-01 (ext.1568).

Email: chernogoryuk@yandex.ru

Поступила 25.02.2020

Submitted as of 25.02.2020



Случаи развития туберкулезного плеврита у больных саркоидозом

Н. А. СТОГОВА

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

РЕЗЮМЕ

Приведены 3 клинических случая развития туберкулезного плеврита у больных саркоидозом легких, получавших ранее курсы глюкокортикостероидной терапии. Во всех случаях туберкулезная этиология плеврита была установлена путем микробиологического выявления возбудителя в экссудате или биоптате.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, плеврит

Для цитирования: Стогова Н. А. Случаи развития туберкулезного плеврита у больных саркоидозом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 55-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-55-60>

Cases of tuberculous pleurisy in sarcoidosis patients

N. A. STOGOVA

Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Russian Ministry of Health, Voronezh, Russia

ABSTRACT

The article describes 3 clinical cases of tuberculous pleurisy in pulmonary sarcoidosis patients who received courses of glucocorticosteroid therapy in the past. In all cases, the tuberculous etiology of pleurisy was confirmed by microbiological detection of the pathogen in exudate or biopsy specimens.

Key words: sarcoidosis, tuberculosis, pleurisy

For citations: Stogova N.A. Cases of tuberculous pleurisy in sarcoidosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 55-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-55-60>

Для корреспонденции:

Стогова Наталья Аполлоновна
E-mail: Stogova.51@mail.ru

Correspondence:

Natalya A. Stogova
Email: Stogova.51@mail.ru

Наблюдается рост заболеваемости и распространенности саркоидоза во всем мире [2]. В связи с этим чаще стали наблюдаться случаи сочетания туберкулеза и саркоидоза, особенно в странах с высоким бременем туберкулеза [10, 12]. Одной из причин развития туберкулеза у больных саркоидозом является применение глюкокортикостероидной терапии (ГКСТ), которая является одним из основных методов лечения саркоидоза [4], но может обусловить прогрессирование латентной туберкулезной инфекции [1, 7, 13]. Публикации о возникновении туберкулезного плеврита при саркоидозе единичны [15]. Вместе с тем появление у больного саркоидозом плеврального выпота делает необходимым определение его этиологии, так как плеврит может быть обусловлен как самим саркоидозом [6, 11, 14], так и присоединением туберкулезного поражения плевры на фоне ГКСТ. Дифференциальный диагноз усложняется тем, что клинико-рентгенологические и морфологические проявления саркоидоза и туберкулеза чрезвычайно похожи, а ГКСТ снижает чувствительность иммунологических тестов на туберкулез [5, 14].

По нашим данным, плевральный выпот у больных саркоидозом встречается редко. В течение 1984-2014 гг. в Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н. С. Похвисневой (ВОКПТД) из 10 267 больных с плевральными выпотами различной этиологии на

обследовании и лечении находились 6 (0,06%) больных саркоидозом, из которых у 3 плеврит являлся проявлением саркоидоза и у 3 – туберкулеза. Приводим эти 3 клинических случая развития у больных саркоидозом легких туберкулезного плеврита,

Клиническое наблюдение 1. Больной Ж. 49 лет, житель г. Воронежа, инвалид II группы по общему заболеванию (хронический криптогенный гепатит, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, хронический панкреатит, сахарный диабет 2-го типа). Находился на стационарном лечении в ВОКПТД с 24.06.2005 г. по 17.10.2005 г. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких впервые выявлен в 1993 г. Рецидивы заболевания отмечены в 1998 и 2003 г. Лечился преднизолоном с улучшением, но сформировался цирроз средней доли правого легкого. Состояние ухудшилось 10.06.2005 г., когда появились одышка, общая слабость, субфебрильная температура. Не лечился. Состояние постепенно ухудшалось, 20.06.2005 г. температура тела повысилась до 38°C, появилась боль в правой половине грудной клетки, которая постепенно усиливалась. По скорой помощи 23.06.2005 г. больной был госпитализирован в пульмонологическое отделение общетерапевтической больницы, где при ультразвуковом исследовании выявлен правосторонний экссудативный плеврит с количеством жидкости около 100,0-200,0 мл. После консультации фтизиатра больной был переведен в

стационар ВОКПТД для уточнения этиологии плеврита. При поступлении в отделение – состояние больного средней тяжести, температура тела 37,8°C. Кожные покровы чистые, влажные. Число дыханий – 22 в минуту. При перкуссии справа ниже угла лопатки определялось притупление перкуторного звука, при аускультации здесь же дыхание не прослушивалось. Пульс – 100 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление – 140/100 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отеков не наблюдалось. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 23.06.2005 г. в средних и нижних отделах обоих легких сетчатый пневмосклероз, цирроз средней доли, корни легких уплотнены, расширены, неструктурны, в правой наддиафрагмальной области определяется интенсивное затемнение (рис. 1). На латерограмме на правом боку установлено растекание жидкости слоем 7 см. Анализ крови: гемоглобин – 143 г/л, эритроциты – $4,46 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,96, лейкоциты – $8,0 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 67%, лимфоциты – 22%, моноциты – 5%, СОЭ – 9 мм/ч. Уровень глюкозы крови – 4,66 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 266,4 нмоль, остальные показатели в норме. В мокроте микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены методами микроскопии и посева. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 20 мм. При первой плевральной пункции получено 400,0 мл серозного экссудата. Анализ экссудата: белок – 49,9 г/л, лимфоциты – 100%. В плевральном экссудате методом посева обнаружены МБТ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) к изониазиду. Гистологическое исследование материала пункционной биопсии плевры слева: ткань плевры с наличием эпителиоидных, лимфоидных и

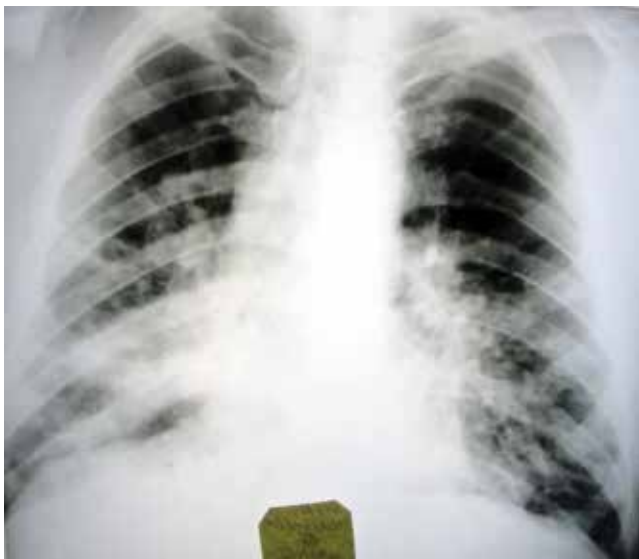


Рис. 1. Пациент Ж. 49 лет. Рентгенограмма ОГК в прямой проекции (описание в тексте)

Fig. 1. Patient Zh. 49 years old. Chest X-ray, antero-posterior view (described in the text)

плазматических клеток. Установлен диагноз туберкулезного экссудативного плеврита. Больному была назначена комбинированная противотуберкулезная терапия с учетом ЛУ МБТ, проводились плевральные пункции с аспирацией экссудата. В процессе лечения уровень глюкозы крови изменялся от 5,0 до 9,07 ммоль/л, уровень аланинаминотрансферазы нормализовался через 3 мес. лечения. Отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса, плевральная экссудация закончилась через 50 дней. Таким образом, диагноз туберкулезной этиологии плеврита верифицирован с помощью микробиологического исследования плеврального экссудата. Кроме того, в материале биопсии плевры обнаружены эпителиоидные и лимфоидные клетки и исключено наличие опухолевого процесса. Отсутствие типичных гранул в материале биопсии можно объяснить сниженной способностью ткани плевры к образованию гранул в условиях ГКСТ.

Клиническое наблюдение 2. Больная Б. 50 лет, жительница г. Воронежа, экономист. Находилась на стационарном лечении в ВОКПТД с 11.12.2009 г. по 23.03.2011 г. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких впервые выявлен в 2006 г., диагноз верифицирован при биопсии легкого. Заболевание имело рецидивирующее течение, больная получала курсы ГКСТ. Состояние ухудшилось 25.11.2009 г., когда стал беспокоить сухой кашель, а 06.12.2009 г. повысилась температура тела до 37,6°C, появилась общая слабость. После рентгенологического обследования больная госпитализирована в пульмонологическое отделение общетерапевтической больницы, где при исследовании мокроты методом микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). После консультации фтизиатра была переведена в стационар ВОКПТД. При поступлении беспокоили сухой кашель, одышка при физической нагрузке. Температура тела в пределах нормы. Кожные покровы чистые, влажные, число дыханий – 20 в минуту. При перкуссии грудной клетки – ясный легочный звук, при аускультации с обеих сторон – везикулярное дыхание. Пульс – 65 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление – 170/90 мм рт. ст. Органы брюшной полости без особенностей. Периферических отеков не отмечено. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 08.12.2009 г. в средних и нижних легочных полях определялись множественные мелкие и средней величины очаговые тени на фоне уплотнения интерстиция. Корни легких расширены, неструктурны (рис. 2). Анализ крови: гемоглобин – 134 г/л, эритроциты – $4,18 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,96, лимфоциты – $6,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 65%, лимфоциты – 28%, моноциты – 2%, СОЭ – 3 мм/ч. Результаты биохимического исследования крови без особенностей. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 8 мм. При компьютерной томогра-



Рис. 2. Пациентка Б. 50 лет. Рентгенограмма ОГК в прямой проекции (описание в тексте)

Fig. 2. Female patient B., 50 years old. Chest X-ray, antero-posterior view (described in the text)

фии органов грудной клетки 19.01.2010 г. в правом гемитораксе обнаружена жидкость с толщиной слоя 20 мм. Бронхопульмональные лимфатические узлы с обеих сторон гиперплазированы, в прикорневых зонах – очаговоподобные образования, фиброз, в основании верхней доли справа мелкие очаги. Заключение: саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких, правосторонний экссудативный плеврит неясной этиологии (рис. 3). При плевральной пункции справа 26.01.2010 г. было получено



Рис. 3. Пациентка Б. 50 лет. КТ ОГК (описание в тексте)

Fig. 3. Female patient B., 50 years old. Chest computed tomography (described in the text)

20,0 мл серозного экссудата, произведена пункционная биопсия парietальной плевры. В дальнейшем при плевральных пункциях удалялось до 350,0 мл серозного экссудата 2 раза в неделю. Анализ экссудата: белок – 36,6 г/л, лимфоциты – 95%, нейтрофилы – 5%. В плевральном экссудате МБТ не обнаружены. Гистологическое исследование материала пункционной биопсии плевры: фрагменты гиалинизированной плевры с периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Заключение: хроническое воспаление, признаков опухоли не обнаружено. Фибробронхоскопия 09.02.2010 г. – в правом верхнедолевом бронхе на фоне гиперемизированной слизистой имеются разрастания грануляционной ткани, стенозирующие просвет бронха на $\frac{1}{2}$. Устья сегментарных бронхов этой доли в процесс не вовлечены. Произведена биопсия грануляций. Гистологическое исследование: слизистая бронха с единичными лимфоидными клетками, опухолевого роста не найдено. В аспирате из правого верхнедолевого бронха обнаружены КУМ методом микроскопии и МБТ методом посева с ЛУ к стрептомицину (S), изониазиду (H) и рифампицину (R). В мокроте после бронхоскопии еще в 5 анализах обнаружены МБТ методом посева на питательные среды, выявлена ЛУ МБТ к S, H и R. Установлен диагноз: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхоплевральным свищем в правом верхнедолевом бронхе, правосторонний экссудативный туберкулезный плеврит, МБТ(+); множественная ЛУ МБТ (S, H, R); саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких. В результате противотуберкулезной терапии через 3 мес. у больной прекратилось бактериовыделение. Очаговые тени в легких с четкими контурами на фоне фиброза остались без рентгенологической динамики. При контрольной фибробронхоскопии 02.08.2010 г. отмечено исчезновение грануляционных образований и воспалительных явлений, но сформировался стеноз правого верхнедолевого бронха до 2-й степени. При этом отмечалась длительная плевральная экссудация, сохранявшаяся на момент выписки из стационара и закончившаяся на этапе амбулаторного лечения. Таким образом, рецидивирующее течение саркоидоза с курсами ГКСТ способствовало возникновению у больной туберкулеза органов дыхания с туберкулезом бронха и туберкулезным плевритом.

Клиническое наблюдение 3. Больная М. 21 года, жительница г. Воронежа, студентка вуза. Находилась на стационарном лечении в ВОКПТД с 10.05.2011 г. по 8.08.2011 г. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов выявлен впервые в 2004 г., в возрасте 14 лет. Принимала ГКСТ в течение 1 года с улучшением, увеличенные лимфатические узлы уменьшились до нормы, рецидивов не было. Состояние ухудшилось в марте 2011 г., когда стала беспокоить непостоянная боль колющего характера в левой половине грудной клетки. Лечилась самостоятельно, принимала обезболивающие препараты.

Боль исчезла. При очередном диспансерном обследовании в поликлинике по поводу саркоидоза был выявлен левосторонний экссудативный плеврит. После консультации фтизиатра была направлена в стационар ВОКПТД для уточнения этиологии плеврального выпота. При поступлении – состояние удовлетворительное. Беспокоил редкий сухой кашель. Температура тела в пределах нормы. Кожные покровы чистые, бледные. Число дыханий – 18 в минуту. При осмотре отмечено отставание левой половины грудной клетки при дыхании. Пульс – 78 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление – 90/60 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. Анализ крови: гемоглобин – 110 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,94, лейкоциты – $5,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 62%, лимфоциты – 28%, моноциты – 2%, СОЭ – 43 мм/ч. Биохимический анализ крови в пределах нормы. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 10 мм. Проба с диаскинтестом – папула 15 мм. При пересмотре рентгеновского архива за 2004-2010 гг. установлены изменения, характерные для саркоидоза, – увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Изменений в легочной ткани и плевральных оболочках не было (рис. 4). На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 5) в левой плевральной полости определялась жидкость от купола диафрагмы до III ребра. В правом легком в прикорневой области – сгущение интерстициального легочного рисунка и мелкие узелковые тени. В верхних долях обоих легких выявлены очаговые тени средней интенсивности с нечеткими контурами. Увеличения лимфатических узлов не установлено. При плевральной пункции слева 10.05.2011 г.

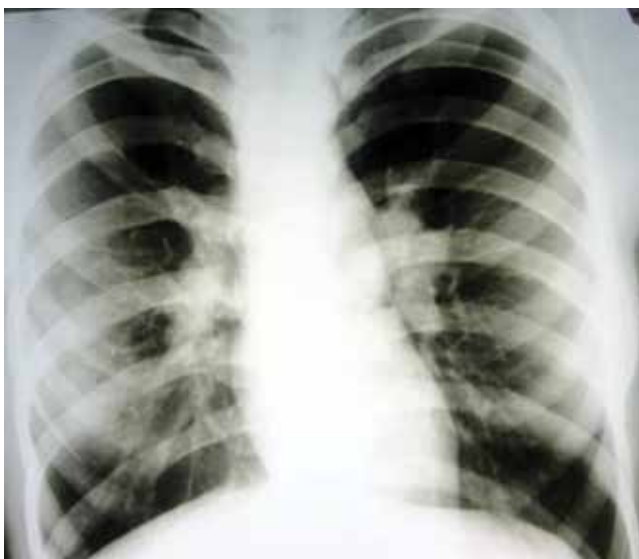


Рис. 4. Пациентка М. Рентгенограмма ОГК в прямой проекции в 2004 г. (описание в тексте)

Fig. 4. Patient M. Chest X-ray, antero-posterior view, 2004 (described in the text)



Рис. 5. Пациентка М. Рентгенограмма ОГК в прямой проекции в 2011 г. (описание в тексте)

Fig. 5. Patient M. Chest X-ray, antero-posterior view, 2011 (described in the text)

было получено 60,0 мл серозного экссудата. От биопсии плевры пациентка категорически отказалась. Анализ экссудата: белок – 36,6 г/л, лимфоциты – 100%. В плевральном экссудате методом посева обнаружены МБТ (10 колоний) с чувствительностью ко всем лекарственным препаратам. В мокроте МБТ не обнаружены. Установлен диагноз: очаговый туберкулез верхних долей легких в фазе инфильтрации; левосторонний экссудативный туберкулезный плеврит, МБТ(-); саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких. На фоне проводимой противотуберкулезной терапии наблюдалась положительная клинико-рентгенологическая динамика – плевральная экссудация закончилась через 45 дней с формированием умеренных плевральных наложений, произошло значительное рассасывание очаговых изменений в верхних долях легких. Очаговые тени в прикорневых зонах с четкими контурами – без рентгенологической динамики. Таким образом, диагноз туберкулеза у больной саркоидозом был установлен на основании обнаружения МБТ в плевральном экссудате. При этом у пациентки были положительные результаты кожных иммунологических проб (проба Манту, проба с диаскинтестом) и визуализировались при рентгенологическом обследовании очаговые тени с нечеткими контурами в верхних долях легких. Диагноз подтвержден положительной динамикой заболевания на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

Прослежены отдаленные результаты лечения всех пациентов до января 2019 г. Установлено, что у пациента Ж. после излечения туберкулезного плеврита в 2008 г. был в 2014 г. рецидив процесса в виде инфильтративного туберкулеза легких, успешно излеченный. Рецидива саркоидоза не было. У больных Б. и М. рецидивы туберкулеза и саркоидоза не наблюдались.

Закключение

Данные клинические наблюдения иллюстрируют возникновение туберкулезного плеврита у больных саркоидозом, получавших ранее курсы ГКСТ. Туберкулезный плеврит у всех имел малосимптомное начало, течение характеризовалось наличием маловыраженного синдрома интоксикации, во всех случаях были положительными кожные иммунологические тесты на туберкулез. Во всех случаях туберкулезная этиология плеврита была установлена путем микробиологического выявления возбудителя в экссудате или биоптате. В связи с этим появление плеврально-

го выпота у больных саркоидозом, особенно получающих ГКСТ, требует консультации у фтизиатра и проведения комплексного обследования с использованием микробиологических, иммунологических и гистологических методов исследования экссудата и биопсий для верификации диагноза. Подозрение на развитие туберкулезного процесса у больных саркоидозом может основываться на положительных кожных иммунологических пробах на туберкулез. Своевременное выявление туберкулеза у больных саркоидозом позволяет обеспечить успешное его лечение и проведение противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции.

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. Гармаш Ю. Ю., Борисов С. Е. Обострение латентной туберкулезной инфекции у пациентов с саркоидозом, подвергающихся иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами // Туб. и социально значимые заболевания. – 2016. – № 3. – С. 71-72.
2. Пальчикова И. А., Чернявская Г. М., Калачева Т. П., Пурлик И. Л., Денисова О. А., Попонина Т. М. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 48-54.
3. Перецманас Е. О., Шатилов Ю. С., Алаторцев А. В., Зубиков В. С. Туберкулез внегочной локализации у больных генерализованным саркоидозом // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 2. – С. 27-29.
4. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Баранова О. П., Борисов С. Е., Визель А. А., Визель И. Ю., Илькович М. М., Ловачева О. В., Овсянников Н. В., Петров Д. В., Романов В. В., Самсонова М. В., Соловьева И. П., Степанян И. Э., Тюрин И. Е., Черняев А. Л., Шмелев Е. И., Шмелева Н. М. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации МЗ РФ и Российского респираторного общества) под ред. А. Г. Чучалина. – 2014 г. – 45 с.
5. Edwards A., Gao Y., Allan R. N., Ball D., de Graaf H., Coelho T., Clifford V., Curtis N., Williams A., Faust S. N., Mansour S., Marshall B., Elkington P., Tebruegge M. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 946-949.
6. Joshi S., Periwal P., Dogra V., Talwar D. Sarcoidosis as unusual cause of massive pleural effusion // *Respir. Med. Case Rep.* – 2015. – Vol. 13, № 16. – P. 143-145.
7. Lai C. C., Lee M. T., Lee S. H., Lee S. H., Chang S. S., Lee C. C. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 936-942.
8. Lin J. Y., Sheu S. J. Ocular sarcoidosis and tuberculous lymphadenopathy: coincidence or real association // *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 137-140.
9. Mencarini P., Bellagamba R., Oliva A., Ghirga P., Giancola M. L., Corpolongo A., Ascoli Bartoli T., De Nardo P., Baiocchi A., Del Nonno F., Narciso P., Nicastrì E. Pulmonary tuberculosis followed by sarcoidosis in an HIV-infected patient: A case report and a simplified diagnostic flowchart for diagnosis and treatment of sarcoidosis // *Respir. Med. Case Rep.* – 2016. – № 19. – P. 150-154.
10. Miyazaki K., Yamada H., Tamura T., Shiozawa T., Satoh H. Pulmonary tuberculosis developed in sarcoidosis patients // *Tuberk. Toraks.* – 2018. – Vol. 66, № 3. – P. 271.
11. Rivera E., Gesthalter Y., Vardelaan P., Chee A., Majid A. Sarcoidosis with pleural effusion as the presenting symptom // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 148-151.
12. Smith-Rohrberg D., Sharma S. K. Tuberculin skin test among pulmonary sarcoidosis patients with and without tuberculosis: its utility for the screening of the two conditions in tuberculosis-endemic regions // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2006. – Vol. 23, № 2. – P. 130-134.

REFERENCES

1. Garmash Yu.Yu., Borisov S.E. Exacerbation of latent tuberculosis infection in patients with sarcoidosis undergoing immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 3, pp. 71-72. (In Russ.)
2. Palchikova I.A., Chernyavskaya G.M., Kalacheva T.P., Purlik I.L., Denisova O.A., Poponina T.M. Clinical and morphological parallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 48-54. (In Russ.)
3. Peretsmanas E.O., Shatilov Yu.S., Alatorsev A.V., Zubikov V.S. Extrapulmonary tuberculosis in the patients with generalized sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 2, pp. 27-29. (In Russ.)
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Baranova O.P., Borisov S.E., Vazel A.A., Vazel I.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Ovsyannikov N.V., Petrov D.V., Romanov V.V., Samsonova M.V., Solovieva I.P., Stepanyan I.E., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. *Diagnostika i lecheniye sarkoidoza (Federalnyye soglasitelnyye klinicheskiye rekomendatsii MZ RF i Rossiyskogo respiratornogo obshchestva)*. [Diagnosis and treatment of sarcoidosis (Federal Consensus Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Respiratory Society)]. A.G. Chuchalin, eds., 2014, 45 p.
5. Edwards A., Gao Y., Allan R.N., Ball D., de Graaf H., Coelho T., Clifford V., Curtis N., Williams A., Faust S.N., Mansour S., Marshall B., Elkington P., Tebruegge M. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax*, 2017, vol. 72, no. 10, pp. 946-949.
6. Joshi S., Periwal P., Dogra V., Talwar D. Sarcoidosis as unusual cause of massive pleural effusion. *Respir. Med. Case Rep.*, 2015, vol. 13, no. 16, pp. 143-145.
7. Lai C.C., Lee M.T., Lee S.H., Lee S.H., Chang S.S., Lee C.C. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 8, pp. 936-942.
8. Lin J.Y., Sheu S.J. Ocular sarcoidosis and tuberculous lymphadenopathy: coincidence or real association. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.*, 2011, vol. 1, no. 3, pp. 137-140.
9. Mencarini P., Bellagamba R., Oliva A., Ghirga P., Giancola M.L., Corpolongo A., Ascoli Bartoli T., De Nardo P., Baiocchi A., Del Nonno F., Narciso P., Nicastrì E. Pulmonary tuberculosis followed by sarcoidosis in an HIV-infected patient: A case report and a simplified diagnostic flowchart for diagnosis and treatment of sarcoidosis. *Respir. Med. Case Rep.*, 2016, no. 19, pp. 150-154.
10. Miyazaki K., Yamada H., Tamura T., Shiozawa T., Satoh H. Pulmonary tuberculosis developed in sarcoidosis patients. *Tuberk. Toraks.*, 2018, vol. 66, no. 3, pp. 271.
11. Rivera E., Gesthalter Y., Vardelaan P., Chee A., Majid A. Sarcoidosis with pleural effusion as the presenting symptom. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 148-151.
12. Smith-Rohrberg D., Sharma S.K. Tuberculin skin test among pulmonary sarcoidosis patients with and without tuberculosis: its utility for the screening of the two conditions in tuberculosis-endemic regions. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2006, vol. 23, no. 2, pp. 130-134.

13. Tsukamoto Y., Kiyasu J., Tsuda M., Ikeda M., Shiratsuchi M., Ogawa Y., Yufu Y. Fatal disseminated tuberculosis during treatment with ruxolitinib plus prednisolone in a patient with primary myelofibrosis: a case report and review of the literature // *Intern. Med.* – 2018. – Vol. 57, № 9. – P. 1297-1300.
14. Walker S., Adamali H., Bhatt N., Maskell N., Barratt S. L. Pleuroparenchymal sarcoidosis – A recognised but rare manifestation of disease // *Respir. Med. Case Rep.* – 2018. – Vol. 3, № 23. – P. 110-114.
15. Yanardag H., Güneş Y. Occurrence of pleural effusion due to tuberculosis in patients with sarcoidosis // *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* – 2005. – Vol. 47, № 1. – P. 9-11.
13. Tsukamoto Y., Kiyasu J., Tsuda M., Ikeda M., Shiratsuchi M., Ogawa Y., Yufu Y. Fatal disseminated tuberculosis during treatment with ruxolitinib plus prednisolone in a patient with primary myelofibrosis: a case report and review of the literature. *Intern. Med.*, 2018, vol. 57, no. 9, pp. 1297-1300.
14. Walker S., Adamali H., Bhatt N., Maskell N., Barratt S.L. Pleuroparenchymal sarcoidosis – A recognised but rare manifestation of disease. *Respir. Med. Case Rep.*, 2018, vol. 3, no. 23, pp. 110-114.
15. Yanardag H., Güneş Y. Occurrence of pleural effusion due to tuberculosis in patients with sarcoidosis. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.*, 2005, vol. 47, no. 1, pp. 9-11.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Стогова Наталья Аполлоновна

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
профессор кафедры фтизиатрии.
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: +7 (473) 237-28-53.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Natalya A. Stogova

Voronezh State Medical Academy
named after N.N. Burdenko,
Professor of Phthisiology Department.
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
Phone: +7 (473) 237-28-53.
Email: Stogova.51@mail.ru

Поступила 14.11.2019

Submitted as of 14.11.2019



Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого

В. А. ГОМБОЛЕВСКИЙ¹, В. Ю. ЧЕРНИНА¹, И. А. БЛОХИН¹, А. Е. НИКОЛАЕВ¹, А. А. БАРЧУК², С. П. МОРОЗОВ¹

¹ТБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обобщить актуальные данные об использовании низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) для скрининга рака легкого (СРЛ).

Материалы и методы: проведен поиск релевантных статей по ключевым словам «скрининг рака легкого», «низкодозная компьютерная томография», «ультранизкодозная компьютерная томография» по открытым базам данных PubMed, Google Scholar, Elibrary, опубликованных с 2016 по 2019 г. Найдено 23 русскоязычных и 778 англоязычных публикаций. Среди них отобраны релевантные публикации с высокими индексами цитирования.

Результаты. К 2019 г. произошли значительные изменения методологии НДКТ в СРЛ, позволяющие рассматривать их как одно из приоритетных государственных направлений современного здравоохранения. Рассмотрены основные и возможные дополнительные цели СРЛ, параметры включения в группу риска рака легкого по данным разных мировых исследований. Приведены данные о рекомендуемых предельно допустимых дозах лучевой нагрузки в разных странах и об экономической эффективности скрининга. Кроме того, систематизированы технические требования к компьютерному томографу в СРЛ и методики интерпретации НДКТ.

Ключевые слова: скрининг рака легкого, низкодозная компьютерная томография, легочный очаг

Для цитирования: Гомболевский В. А., Чернина В. Ю., Блохин И. А., Николаев А. Е., Барчук А. А., Морозов С. П. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>

Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening

V. A. GOMBOLEVSKIY¹, V. YU. CHERNINA¹, I. A. BLOKHIN¹, A. E. NIKOLAEV¹, A. A. BARCHUK², S. P. MOROZOV¹

¹Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Department, Moscow, Russia

²Petrov National Medical Research Center of Oncology, Moscow, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to summarize current data on the use of low-dose computed tomography (LDCT) for lung cancer screening (LCS).

Subjects and methods: Relevant articles published from 2016 to 2019 were searched for the following key words: lung cancer screening, low-dose computed tomography, ultra-low-dose computed tomography. The search was performed in the open databases of PubMed, Google Scholar, Elibrary. 23 Russian and 778 English publications were found. Among them, relevant publications with high citation indices were selected.

Results. By 2019, there have been significant changes in the methodology of LDCT in LCS, and these changes can be considered as one of the priority state areas of modern health care. The article considers the main and potential additional goals of screening for lung cancer, the parameters of inclusion into lung cancer risk groups according to the data of various global studies. It describes data on the recommended maximum permissible doses of radiation exposure in different countries and the economic efficiency of screening. In addition, the technical requirements for a computed tomography scanner in LCS and methods for interpreting LDCT have been systematized.

Key words: lung cancer screening, low-dose computed tomography, pulmonary focus

For citations: Gombolevskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Nikolaev A.E., Barchuk A.A., Morozov S.P. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 1, P. 61-70. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>

Для корреспонденции:

Чернина Валерия Юрьевна
E-mail: chernina909@gmail.com

Correspondence:

Valeriya Yu. Chernina
Email: chernina909@gmail.com

Рак легкого (РЛ) входит в список десяти основных причин смерти в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения [64]. В 2018 г. РЛ унес более 2 млн жизней, в очередной раз заняв первое место в мире среди причин смертности от онкологических заболеваний [23]. Американское исследование Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) продемонстрировало неэффективность регулярной рентгенографии грудной клетки в снижении смертности от РЛ [30]. Единственной технологией скрининга, позволяющей добиться снижения

смертности от РЛ, является низкодозная компьютерная томография (НДКТ) [16]. Коллективом отечественных профессиональных организаций в 2016 г. опубликованы «Рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена», где зафиксирована роль НДКТ как метода скрининга рака легкого (СРЛ), а также многие его организационные и методические аспекты [11].

Цель скрининга

Главной целью скрининга является снижение смертности от таргетного заболевания [12]. Пер-

вым рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим снижение смертности от РЛ, было National Lung Screening Trial (NLST) в 2011 г. с выборкой 52 тыс. человек [16]. На основании анализа результатов NLST показано, что доля пациентов с РЛ I стадии, 4-летняя выживаемость, отношение доли пациентов с РЛ I стадии в группе скрининга по сравнению с контрольной группой не коррелировало со снижением смертности от РЛ [68]. В 2019 г. завершены два крупных рандомизированных исследования: NELSON (14 тыс. человек), которое показало снижение смертности от РЛ на 44% (до 26% у мужчин и 39-61% у женщин) [16]; MILD (4 099 человек), которое продемонстрировало снижение смертности на 39% [53]. В исследовании MILD существенных результатов удалось добиться, начиная с 5-летнего периода (на

58% снижение смертности от РЛ) [53]. По результатам многолетнего СРЛ в 2018 г. японские эксперты заявили о снижении смертности от РЛ на 51% в г. Hitachi [49].

В настоящее время второстепенной целью скрининга является снижение общей смертности. Этот показатель в результатах рандомизированных исследований СРЛ значительно разнится: NLST – 6,7% (10-летнее наблюдение) [16], MILD – при 10-летнем наблюдении отмечена значимая разница только в последние 5 лет, которая составила 32% [53]. Данные наиболее крупных исследований по СРЛ в мире приведены в таблице. Рандомизированное исследование Imaging in Lifelines нацелено на оценку снижения смертности в многоцелевом скрининге с использованием НДКТ [70], таргетные патологии включают РЛ [51], хроническую обструктив-

Таблица. Сводные данные по результатам использования НДКТ в скрининге рака легкого [58]

Table. Summeryzed results of LDCT used for lung cancer screening [58]

Исследование/ наименование	Лучевая нагрузка (мЗв)	Число исследуемых лиц на (КТ / контрольная группа)	Группа риска (лет / пачка-лет)	Измерение легочного очага	Количество случаев рака легкого	Ранние стадии рака легкого	Смертей от рака легкого	Снижение смертности
DANTE* (2001-2006) [35]	нет данных	1 264 / 1 186	60-74 / ≥ 20	Линейные размеры	104 (8,2%)	45%	59	нет
Depscan* (2002-2004) [21]	нет данных	336 / 285	50-75 / 15 сигарет в день за 20 лет	Линейные размеры	8 (2,4%)	38%	нет данных	нет данных
DLCST* (2004-2006) [67]	до 1 мЗв	2 052 / 2 052	50-70 / ≥ 20	Линейные размеры и волюметрия	100 (4,9%)	50%	39	нет
ITALUNG* [54]	нет данных	1 406	55-69 / ≥ 20	Линейные размеры	38 (2,7%)	66%	нет данных	нет данных
LSS (2000)* [29]	нет данных	1 660 / 1 658	55-74 / ≥ 30	Линейные размеры	30 (1,8%)	53%	нет данных	нет данных
LUSI (2007-2011)* [20]	нет данных	2 029 / 2 023	50-69 / ≥ 15 сигарет в день 25 лет или ≥ 10 сигарет в день 30 лет	Линейные размеры	58 (2,9%)	72%	5	нет данных
MILD (2005-2011)* [52]	нет данных	2 376 / 1 723	≥ 49 / ≥ 20	Линейные размеры и волюметрия	59 (2,5%)	65%	18	есть (ссылка)
NELSON (2004-2008)* [34]	до 1,6 мЗв	7 557 / 7 915	50-74 / ≥ 15 сигарет в день 25 лет или ≥ 10 сигарет в день 30 лет	Линейные размеры и волюметрия	200 (2,6%)	71%	нет данных	44% (26% для мужчин и 39-61% женщин)
NLST (2002-2004)* [16]	до 4,5 мЗв	26 722 / 26 732	55-74 / ≥ 30	Линейные размеры	1 060 (4%)	50%	356	на 20%
UKLS* [22]	нет данных	2 028	50-74 / модель LPP	Линейные размеры и волюметрия	42 (2,1%)	83%	нет данных	нет данных
МСРЛ * [3]	до 1 мЗв	11 430 (20% охват прикрепленных граждан в группе риска)	55-75 / ≥ 30	Линейные размеры и волюметрия	308 (2,7%)	57 (0,5%)	41	нет данных

Примечание: * – DANTE, detection and screening of early lung cancer with novel imaging technology trial; Depiscan, французское исследование; DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial); ITALUNG, итальянское исследование; LSS (Lung Screening Study) исследование National Cancer Institute; LUSI (German Lung Cancer Screening Intervention Trial); MILD (Multicenter Italian Lung Detection Trial); NELSON (Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek, a Dutch–Belgian lung cancer screening trial); NLST (National Lung Screening Trial); UKLS (UK Lung Cancer Screening Trial); МСРЛ (Московский скрининг рака легкого)

ную болезнь легких (ХОБЛ) [47, 55], коронарный кальций [44]. Стоит отметить, что дополнительных целей можно поставить значительно больше, например раннее выявление остеопороза как предиктора общей смертности [24] или определение объемов висцеральной жировой ткани сердца для выявления ишемической болезни сердца на доклиническом этапе [60]. Так, в проекте «Московский скрининг рака легкого» (МСРЛ) у 87% лиц, помимо легочных узлов, выявлены случайные находки, среди которых большинство имели высокую клиническую и/или прогностическую значимость [9].

Материалы и методы

Проведен поиск релевантных статей по ключевым словам «скрининг рака легкого», «низкодозная компьютерная томография», «ультранизкодозная компьютерная томография» по открытым базам данных PubMed, Google Scholar, Elibrary, опубликованных с 2016 по 2019 г. Найдено 23 русскоязычных и 778 англоязычных публикаций. Среди них отобраны релевантные публикации с высокими индексами цитирования.

В РФ выполнено несколько проектов по использованию компьютерной томографии (КТ) для СРЛ: в Москве [3, 8], Тюменской области [5], Ханты-Мансийске, Красноярском крае [4, 14], Самарской области [6].

Группа риска для НДКТ

Скрининг должен проводиться среди лиц, входящих в группу риска [12], именно при таком условии ожидаемая польза наивысшая. В США одобренная группа риска РЛ – граждане от 55 до 74 лет со стажем курения более 30 пачка-лет [65]. В Европе, по данным рандомизированных исследований, большую эффективность СРЛ показали в группе риска – возраст от 50 лет и стаж курения от 20 пачка-лет [16, 53]. Количество факторов риска, включенных в расчет для участия в СРЛ, непрерывно растет: возраст, стаж курения, срок отказа от курения, семейный анамнез, наличие других злокачественных новообразований, ХОБЛ, профессиональные / бытовые контаминанты (асбест, радон, мышьяк, пыль) [69]. Одна из наиболее перспективных моделей для индивидуального определения целесообразности СРЛ – модифицированная PLCO (PLCOm2012), показавшая наилучшие показатели в исследовании более чем на 20 тыс. человек, по сравнению с моделями Bach, Spitz, LLP [37]. Площадь под кривой для данной модели составила 0,80 (95%-ный ДИ 0,76-0,86), чувствительность – 83%, специфичность – 62,9%, положительная прогностическая ценность – 4,0%. В то же время следует знать, что СРЛ не считается обоснованным для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, исключающей попытки лечения или ограничивающей продолжительность жизни [33]. Также СРЛ с помощью НДКТ не отменяет необходимости пре-

кращения курения, поэтому программы скрининга должны включать рекомендации по прекращению курения [66]. Любой скрининг ассоциирован с потенциальным вредом из-за инвазивных диагностических процедур, ионизирующего излучения и случайных находок [33]. На основании предварительных модельных исследований установлено, что проведение НДКТ для СРЛ приносит значительно больше потенциального вреда, чем ожидаемой пользы у некурящих или людей моложе 42 лет [18].

Таким образом, формирование группы риска является одним из важнейших направлений в организации СРЛ [3].

Доза лучевой нагрузки

Утверждение, что при скрининговом обследовании с помощью КТ человек получает низкую дозу лучевой нагрузки является спорным из-за возрастающего значения этой дозы при повторных обследованиях [56]. В систематическом обзоре о пользе и вреде СРЛ команда из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center под руководством доктора Bach, проанализировав 591 научную работу, определила, что смерть от рака возникает у одного из 2 500 граждан как результат негативных отдаленных стохастических последствий от проведения скрининговой НДКТ, которые проявятся через 10-20 лет [18]. Средняя фоновая лучевая нагрузка в Москве составляет 2,6 мЗв в год [10], а в среднем в мире – 3 мЗв [56]. На настоящий момент международные организации, такие как Европейское сообщество по атомной энергии (Евратом), Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ), Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ, англ. International Atomic Energy Agency, IAEA), ограничивают ежегодную дозу лучевой нагрузки для сотрудников, работающих с ионизирующим излучением, до 50 мЗв в год [36]. Американская ассоциация медицинских физиков (American Association of Physicists in Medicine, AAPM) поддерживает позицию о том, что медицинская визуализация должна использовать дозу облучения, необходимую для выполнения клинической задачи. В 2018 г. обновлено заявление AAPM о том, что в настоящее время эпидемиологические данные, подтверждающие увеличение заболеваемости раком или смертности от доз облучения ниже 100 мЗв, неубедительны [15]. Учитывая отсутствие научного консенсуса относительно потенциальных рисков от низких доз радиации, прогнозы гипотетической заболеваемости раком и смертности от использования диагностических изображений являются весьма спекулятивными. AAPM и другие организации по радиационной защите не одобряют прогнозы гипотетического вреда. Такие прогнозы могут привести к сенсационным историям в публичных СМИ, что повлечет за собой боязнь скрининговых исследований и отказ от безопасной и подходящей медицинской визуализации в ущерб пациенту [15]. Разделение на различные низкодозные исследования являет-

ся важным для снижения потенциального вреда от СРЛ.

Среди методик проведения КТ грудной клетки следует различать: 1) стандартные КТ, выполненные по предоставленным производителями протоколам со средней дозой 8 мЗв [28]; 2) НДКТ, которые имеют более низкую дозу, чем стандартные КТ, и могут быть нацелены не только на СРЛ [2]; 3) НДКТ для СРЛ, имеющие еще более низкую дозу, чем стандартные КТ, но отвечающие требованиям к качеству изображения и дозе лучевой нагрузки [17, 25]; 4) ультра-НДКТ с дозой лучевой нагрузки менее 1 мЗв не для СРЛ, а для других диагностических задач [42]; 5) ультра-НДКТ для СРЛ – необходимое для скрининга качество при дозе лучевой нагрузки до 1 мЗв [61], достигая дозы эквивалентной цифровой флюорографии – 0,06 мЗв [31].

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network 2019 г., рекомендуемая доза ограничивается 3 мЗв для лиц с индексом массы тела (ИМТ) до 30 и до 5 мЗв при ИМТ более 30 [50]. В России требования Санитарных норм и правил ограничивают дозу лучевой нагрузки на лиц, проходящих при профилактических осмотрах рентгеновские исследования, до 1 мЗв в год [13]. В США использование НДКТ для СРЛ разрешено при дозах лучевой нагрузки более 1 мЗв [17].

НДКТ в скрининге рака легкого

Ранее нами указывалось несколько критериев для КТ при СРЛ, включающих толщину среза, протяженность сканирования, ширину поля обзора и другие параметры [3].

Европейские рекомендации по СРЛ предлагают переходить на ультра-НДКТ для СРЛ [51], что и выполнено в проекте МСРЛ. Таким образом, для России тождествами являются «НДКТ для скрининга рака легкого» и «ультра-НДКТ для скрининга рака легкого», то есть требуется либо использовать передовые системы КТ, способные достигать дозы лучевой нагрузки до 1 мЗв, применяя штатные протоколы сканирования, либо разрабатывать новые ультра-НДКТ-протоколы сканирования, объединяющие низкую дозу и получение достаточного качества изображений для СРЛ. Кроме стандартного НДКТ-сканирования, практикуется двойная НДКТ с задержкой дыхания на вдохе и на выдохе для раннего обнаружения ХОБЛ за счет выявления эмфиземы легких, воздушных ловушек [48]. ХОБЛ повышает риски развития РЛ [57] и общую смертность [40].

Доказанный метод НДКТ сравнивают с другими методами исследования, способными изменить привычный взгляд на СРЛ. Завершены первые исследования с применением томосинтеза [63], МРТ [46] и микроРНК [59]. Однако они все еще не имеют достаточных доказательств для внедрения в практику.

Требования к томографу для выполнения НДКТ

Кроме вышеобсуждаемой дозы лучевой нагрузки, есть технические требования к компьютерному

томографу для использования его в СРЛ: не менее чем 16-срезовый томограф; скорость ротации гентри в секунду $\leq 0,5$; толщина среза $\leq 2,5$ мм (рекомендована ≤ 1 мм); интервал между срезами меньше или равен толщине среза; время сканирования на одной задержке дыхания при максимальной глубине вдоха ≤ 10 с; возможность проводить реконструкции изображений в режиме максимальной интенсивности, рекомендуется использовать автоматические системы помощи обнаружения узлов в легких; сравнение с изображениями предыдущих исследований [50].

В МСРЛ минимальными требованиями являются: подключение томографа к Единому радиологическому информационному сервису (ЕРИС); возможность создавать новые протоколы сканирования на томографе для беспрепятственного их использования в рутинной практике; скорость ротации гентри в секунду $\leq 0,5$; наличие установленных ультранизкодозных протоколов КТ для СРЛ, с достижением суммарного DLP по каждому из протоколов не более 58 мГр $\times$ см при сканировании на протяжении не менее 360 мм; стандартное отклонение (SD) не более 26 единиц Хаунсфилда при толщине среза 1 мм, оцененное в фантоме, поставляемом производителем; не менее чем 16-срезовый томограф при обязательном наличии алгоритмов шумоподавления либо не менее 64 срезов без или с алгоритмами шумоподавления; возможность выполнения реконструкции при сканировании ультра-НДКТ для СРЛ с толщиной срезов не более 1 мм и шагом между ними (increment) не более 0,5 мм; возможность автоматически создавать файл отчета с показателями дозы лучевой нагрузки после каждого ультранизкодозного сканирования; автоматическое сохранение и отправка результатов обследования (изображения исследования и медицинские заключения врача-рентгенолога) в ЕРИС в цифровом виде; наличие программного комплекса для полуавтоматического (или автоматического) измерения объемов очагов в легких по данным ультра-НДКТ; удовлетворительные результаты тестирования на предмет соответствия уровню качества низкодозного сканирования с помощью специализированного антропометрического фантома.

Интерпретация НДКТ

В интерпретации НДКТ в СРЛ важнейшее место занимает методика оценки легочных узлов. Удалось добиться снижения смертности от РЛ на 20% в течение 10 лет наблюдений за счет измерения средних диаметров легочных узлов [16]. При оценке объема методом полуавтоматического оконтуривания легочных узелков снижение смертности от РЛ достигло 26% у мужчин и 61% у женщин [34]. Кроме этого, погрешность ручной оценки диаметров легочных узлов достигает 2,8 мм [32], значительно превышая 1,5-мм порог роста, рекомендованный в классификации Lung-RADS (LR), основанной на измерении средних диаметров легочных узлов [39].

Использование диаметров приводит к увеличению числа ложноположительных результатов НДКТ по сравнению с оценкой объемов легочных узлов [51]. В LungRADS выявленные солидные легочные узлы при первичном исследовании разделены на основные группы, от группы зависит тактика ведения. LR1 (нет очагов или они имеют признаки доброкачественной природы) и LR2 (< 6 мм) – повтор НДКТ через 12 мес., вероятность злокачественности $< 1\%$; LR3 ($\geq 6 - < 8$ мм) – повтор НДКТ через 6 мес., вероятность злокачественности 1-2%; LR4A ($\geq 8 - < 15$ мм) – на выбор: повтор НДКТ через 3 мес. или ПЭТ-КТ, вероятность злокачественности 5-15%; LR4B (≥ 15 мм) – на выбор: полноценное КТ, или ПЭТ-КТ, или биопсия, вероятность злокачественности $> 15\%$. С 2017 г. обновлены рекомендации Флейшнеровского общества по тактике ведения легочных узлов [41]. Введены волюметрические критерии оценки узлов, задача СРЛ полностью делегирована LR [39]. Однако рекомендации LR в текущей версии не соответствуют тактике ведения пациентов в 15 различных сценариях [43]. Консенсус, разработанный в 2017 г. в Европе для СРЛ, включает измерение объема легочных узлов с уровнями ≤ 100 мм³ (или ≤ 5 мм) – повторная НДКТ через год; 100-300 мм³ (или 5-10 мм) – повторная НДКТ через 3 мес. с определением времени удвоения объема легочного узла; ≥ 300 мм³ (≥ 10 мм) – принятие решения о верификации на консилиуме [51]. Принимая во внимание погрешность полуавтоматической волюметрии, равную 20%, и погрешность линейных измерений, равную 7%, точность современных методологий измерения размеров очагов следует рассматривать с осторожностью [51]. Кроме этого, есть более сложные алгоритмы квантификации риска, как калькулятор Брока [45], включающий не только характеристики легочных узлов, но и локализацию в верхней доле, спиккулы, эмфизему, семейную отягощенность РЛ и половую принадлежность согласно рекомендациям Британского торакального общества 2015 г. [19]. Они в случае низкого риска (отсутствия узлов или незначительных узелков) на первичном НДКТ рекомендуют 2-летний интервал для повторного НДКТ в отличие от 1-летнего интервала в Lung-RADS. Это обусловлено тем, что при использовании 2-летних интервалов у лиц низкого риска вероятность развития РЛ была на 0,4% выше по сравнению с 1-летним интервалом при отсутствии различий по смертности от РЛ [52], в то время как в исследовании NELSON увеличенный до двух с половиной лет интервал привел к значительному увеличению появления РЛ между исследованиями НДКТ [72].

При описании узлов в легких необходимо указывать следующие параметры: наибольший средний диаметр (с указанием предыдущих размеров, если исследование является повторным, с комментарием увеличился / уменьшился / не изменился); тип (со-

лидный, полусолидный или по типу «матового стекла»); кальцификация (появление, локализация – центральная, эксцентрическая, концентрические кольца, по типу «попкорн», с точечными кальцинатами, аморфная); наличие жировых включений; форма и края (округлый/овальный, многоугольный/сглаженный, дольчатый, спиккулообразный); локализация (правое/левое легкое; доля; сегмент; субплевральное расположение); наименование серии и номера среза [50].

Классификация TNM

Обновленная классификация TNM 8-й версии привела к существенным изменениям для СРЛ в виде уменьшения размеров для ранних Т-категорий РЛ, сокращение T1a до ≤ 1 см, T1b до $> 1-2$ см, T2a до $> 3 - \leq 4$ см, T2b до $> 4 - \leq 5$ см. Это важно с прогностической точки зрения, так как пациенты с T1aN0 имеют 5-летнюю выживаемость в 77-92% случаев [27]. При этом максимальный диаметр солидного узла измеряется в любой из трех ортогональных плоскостей в «легочном окне» изображений КТ, а для субсолидных узлов Т-категория определяется только размерами солидного компонента [27].

Автоматизация

СРЛ несет несколько предпосылок для применения алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ): одинаковые диагностические задачи, большое количество изображений в каждом исследовании, а также возможность категоричного принятия решений согласно выбранной клинической методологии оценки легочных узлов. Кроме этого, алгоритмы машинного обучения возможно использовать для шумоподавления НДКТ, что дает возможность использовать более низкие дозы лучевой нагрузки [71], и в аудите текстов интерпретации НДКТ с 95%-ной точностью [7]. По всей видимости, роль ИИ для НДКТ в СРЛ будет продолжать увеличиваться, высвобождая время врачей-рентгенологов для когнитивно более сложных задач.

Экономическая эффективность

На основании данных систематического обзора 23 исследований показано, что СРЛ с НДКТ для граждан, входящих в группу риска, оказался экономически более выгодным [38]. В РФ (на примере Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского) проведен экономический расчет для 3 000 лиц в группе риска РЛ (50-64 года при стаже курения > 20 пачка-лет). Средняя стоимость лечения одного пациента с I-II стадиями РЛ в Красноярском краевом онкологическом диспансере (в ценах 2015 г.) равна 140 520 руб., а III-IV стадии – 478 119 руб. Ожидаемая прямая экономическая эффективность СРЛ с помощью НДКТ от снижения затрат на лечение пациентов с поздними стадиями РЛ составляет до 7 089 579 руб. в год (35 447 895 руб. за 5 лет). За вычетом затрат на НДКТ в течение 5 лет, которые составят 60 000 000 руб., чистая экономическая

эффективность СРЛ ожидается 16 297 895 руб. [14]. При этом ежегодное экономическое бремя РЛ в РФ оценивается в 14,7 млрд руб. [1]. Кроме этого, использование 2-летних интервалов между НДКТ для лиц низкого риска РЛ предоставляет более широкие возможности для экономической эффективности программы СРЛ в целом [62].

Заключение

В мировой литературе к 2019 г. накоплены значительные результаты использования НДКТ в СРЛ, позволяющие рассматривать этот метод как одно из приоритетных государственных направлений современного здравоохранения.

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. Авксентьева М. В. и др. Оценка социально-экономического бремени рака легкого в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – № 4 (34).
2. Гомболевский В. А. и др. Низкодозовый протокол компьютерной томографии при лимфоме Ходжкина // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 3, № 13.
3. Гомболевский В. А. и др. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии // Радиология-практика. – 2018. – № 1. – С. 28-36.
4. Гусамова Н. В. и др. Скрининг рака легкого методом НДКТ. Результаты за 2015-2017 годы КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского» // Современные достижения онкологии в клинической практике: материалы Всероссийской научно-практической конференции. РПФ «СМиК» Красноярск. – 2017. – С. 210.
5. Гусев К. В. и др. Опыт применения низкодозовой компьютерной томографии для раннего выявления рака легкого у населения Тюменской области // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 26.
6. Егорова А. Г., Орлов А. Е. Основные направления концепции развития и совершенствования онкологической службы Самарской области // Информационные технологии в медицине и фармакологии. – 2015. – С. 50-53.
7. Морозов С. П. и др. Искусственный интеллект: автоматизированный анализ текста на естественном языке для аудита радиологических исследований // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 253-258.
8. Морозов С. П. и др. Низкодозная компьютерная томография в Москве для скрининга рака легких (НДКТ-МСРЛ): базовые результаты // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 224-233.
9. Николаев А. Е. и др. Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозной компьютерной томографии // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 60-67.
10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612-10.
11. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 69-78.
12. Руководство по ранней диагностике рака [Guide to cancer early diagnosis]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. СанПиН 2.6.1.1192-03 «Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований».
14. Сафонцев И. П. и др. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 385-393.
15. AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures 4.10.2018 URL: <https://www.aapm.org/org/policies/details.asp?id=318&type=PP¤t=true&fbclid=IwAR0PvhjyBCC-rYkxVwjfPM5h1Pcasy8zfPaC3RTQJD7KBontinBwoecQVc> (дата последнего посещения 04.06.2019)
16. Aberle D. R. et al. National lung screening trial. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 395-409.

REFERENCES

1. Avksentieva M.V. et al. Assessment of the social economic burden of lung cancer in the Russian Federation. *Meditssinskiye Tekhnologii. Otsenka i Vybora*, 2018, no. 4 (34). (In Russ.)
2. Gombolevskiy V.A. et al. The low-dose computed tomography protocol for Hodgkin's lymphoma. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*, 2013, vol. 3, no. 13. (In Russ.)
3. Gombolevskiy V.A. et al. Organization and efficiency of screening for malignant lung tumors by low-dose computed tomography. *Radiologiya-Praktika*, 2018, no. 1, pp. 28-36. (In Russ.)
4. Gusamova N.V. et al. *Lung cancer screening by LDCT. Results for 2015-2017 by Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy. Sovremennyye dostizheniya onkologii v klinicheskoy praktike: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. [Contemporary achievements of oncology in clinical practice. Abst. Book of the All-Russian scientific and practical conference]. RPF SMiK Publ., Krasnoyarsk, 2017, pp. 210. (In Russ.)
5. Gusev K.V. et al. Experience of using low-dose computed tomography for early detection of lung cancer in the population of Tyumen Region. *Akademicheskii Zhurnal Zapadnoy Sibiri*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 26. (In Russ.)
6. Egorova A.G., Orlov A.E. The main components of the concept for development and improvement of the oncological services of Samara Region. *Informatsionnyye Tekhnologii v Meditsine i Farmakologii*, 2015, pp. 50-53. (In Russ.)
7. Morozov S.P. et al. Artificial intelligence: automated natural language text analysis for radiological examination audits. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, 2018, vol. 99, no. 5, pp. 253-258. (In Russ.)
8. Morozov S.P. et al. Low-dose computed tomography in Moscow for lung cancer screening (LDCT-MLCS): baseline results. *Voprosy Onkologii*, 2019, vol. 65, no. 2, pp. 224-233. (In Russ.)
9. Nikolaev A.E. et al. Incidental findings during lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 60-67. (In Russ.)
10. *Osnovnyye sanitarnyye pravila obespecheniya radiatsionnoy bezopasnosti OSPORB-99/2010. SP 2.6.1.2612-10*. [Basic sanitary rules for ensuring radiation safety OSPORB-99/2010. SP 2.6.1.2612-10].
11. Recommendations for early diagnosis of lung cancer for primary care physicians. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, 2016, vol. 97, no. 2, pp. 69-78. (In Russ.)
12. *Rukovodstvo po ranney diagnostike raka*. [Guide to cancer early diagnosis]. Geneva, World Health Organisation, 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. *SanPiN 2.6.1.1192-03 Gigiyenicheskiye trebovaniya k ustroystvu i ekspluatatsii rentgenovskikh kabinetov, apparatov i provedeniyu rentgenologicheskikh issledovaniy*. [SanPiN 2.6.1.1192-03. Hygienic Requirements for Design and Operation of X-ray Rooms, Scanners and X-ray examinations].
14. Safontsev I.P. et al. The role of screening in lung cancer control in Krasnoyarsk Region. *Voprosy Onkologii*, 2017, vol. 63, no. 3, pp. 385-393. (In Russ.)
15. AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures 4.10.2018 Available: <https://www.aapm.org/org/policies/details.asp?id=318&type=PP¤t=true&fbclid=IwAR0PvhjyBCC-rYkxVwjfPM5h1Pcasy8zfPaC3RTQJD7KBontinBwoecQVc> (Accessed 04.06.2019)
16. Aberle D.R. et al. National lung screening trial. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, pp. 395-409.

17. American Association of Physicists in Medicine et al. Lung cancer screening CT protocols, version 4.0. – 2016.
18. Bach P.B. et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer // *JAMA*. – 2012. – Vol. 30, № 22. – P. 2418.
19. Baldwin D. R., Callister M. E. J. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, № 8. – P. 794-798.
20. Becker N. et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 138, № 9. – P. 1475-1486.
21. Blanchon T. et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR) // *Lung Cancer*. – 2007. – Vol. 58, № 1. – P. 50-58.
22. Brain K. et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 996-1005.
23. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394-424.
24. Buckens C. F. et al. Osteoporosis markers on low-dose lung cancer screening chest computed tomography scans predict all-cause mortality // *Eur. Radiology*. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 132-139.
25. Cagnon C. H. et al. Description and implementation of a quality control program in an imaging-based clinical trial // *Academ. Radiol.* – 2006. – Vol. 13, № 11. – P. 1431-1441.
26. Cruz C. S. D., Tanoue L. T., Matthay R. A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention // *Clin. Chest Med.* – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 605-644.
27. Detterbeck F. C. et al. The eighth edition lung cancer stage classification // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, № 1. – P. 193-203.
28. Gierada D. S. et al. CT quality assurance in the lung screening study component of the National Lung Screening Trial: implications for multicenter imaging trials // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193, № 2. – P. 419-424.
29. Gohagan J. K. et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer // *Lung Cancer*. – 2005. – Vol. 47, № 1. – P. 9-15.
30. Gohagan J. K. et al. The prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute // *Cancer*. – 1995. – Vol. 75, № S7. – P. 1869-1873.
31. Gordic S. et al. Ultralow-dose chest computed tomography for pulmonary nodule detection: first performance evaluation of single energy scanning with spectral shaping // *Investigative Radiol.* – 2014. – Vol. 49, № 7. – P. 465-473.
32. Heuvelmans M. A. et al. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening // *Thorax*. – 2018. – Vol. 73, № 8. – P. 779-781.
33. Hoffman R. M., Sanchez R. Lung cancer screening // *Med. Clin. North Amer.* – 2017. – Vol. 101, № 4. – P. 769-785.
34. Horeweg N. et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 1332-1341.
35. Infante M. et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, № 5. – P. 445-453.
36. International Commission on Radiological Protection (ICRP) Guidance for Occupational Exposure URL: https://www.remm.nlm.gov/ICRP_guidelines.htm (дата последнего посещения 04.06.2019 г.).
37. Li K. et al. Selecting high-risk individuals for lung cancer screening: a prospective evaluation of existing risk models and eligibility criteria in the German EPIC cohort // *Cancer Prevent. Res.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 777-785.
38. Liu C. C. et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening worldwide: a systematic review // *Zhonghua liu xing bing xue za zhi=Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 218-226.
39. Lung-RADS™ Version 1.0 Assessment Categories Release date: April 28, 2014 URL: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADS_AssessmentCategories.pdf?la=en (дата последнего посещения 04.06.2019 г.).
40. Lynch D. A. et al. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPDGene study // *Radiology*. – 2018. – Vol. 288, № 3. – P. 859-866.
17. American Association of Physicists in Medicine et al. Lung cancer screening CT protocols, version 4.0. 2016.
18. Bach P.B. et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. *JAMA*, 2012, vol. 30, no. 22, pp. 2418.
19. Baldwin D.R., Callister M.E.J. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*, 2015, vol. 70, no. 8, pp. 794-798.
20. Becker N. et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 138, no. 9, pp. 1475-1486.
21. Blanchon T. et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer*, 2007, vol. 58, no. 1, pp. 50-58.
22. Brain K. et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 11, pp. 996-1005.
23. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, vol. 68, no. 6, pp. 394-424.
24. Buckens C.F. et al. Osteoporosis markers on low-dose lung cancer screening chest computed tomography scans predict all-cause mortality. *Eur. Radiology*, 2014, vol. 25, no. 1, pp. 132-139.
25. Cagnon C.H. et al. Description and implementation of a quality control program in an imaging-based clinical trial. *Academ. Radiol.*, 2006, vol. 13, no. 11, pp. 1431-1441.
26. Cruz C.S.D., Tanoue L.T., Matthay R.A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin. Chest Med.*, 2011, vol. 32, no. 4, pp. 605-644.
27. Detterbeck F.C. et al. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 1, pp. 193-203.
28. Gierada D.S. et al. CT quality assurance in the lung screening study component of the National Lung Screening Trial: implications for multicenter imaging trials. *Am. J. Roentgenol.*, 2009, vol. 193, no. 2, pp. 419-424.
29. Gohagan J.K. et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer*, 2005, vol. 47, no. 1, pp. 9-15.
30. Gohagan J.K. et al. The prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *Cancer*, 1995, vol. 75, no. S7, pp. 1869-1873.
31. Gordic S. et al. Ultralow-dose chest computed tomography for pulmonary nodule detection: first performance evaluation of single energy scanning with spectral shaping. *Investigative Radiol.*, 2014, vol. 49, no. 7, pp. 465-473.
32. Heuvelmans M.A. et al. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening. *Thorax*, 2018, vol. 73, no. 8, pp. 779-781.
33. Hoffman R.M., Sanchez R. Lung cancer screening. *Med. Clin. North Amer.*, 2017, vol. 101, no. 4, pp. 769-785.
34. Horeweg N. et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 1332-1341.
35. Infante M. et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, no. 5, pp. 445-453.
36. International Commission on Radiological Protection (ICRP) Guidance for Occupational Exposure. (Available: https://www.remm.nlm.gov/ICRP_guidelines.htm Accessed 04.06.2019).
37. Li K. et al. Selecting high-risk individuals for lung cancer screening: a prospective evaluation of existing risk models and eligibility criteria in the German EPIC cohort. *Cancer Prevent. Res.*, 2015, vol. 8, no. 9, pp. 777-785.
38. Liu C.C. et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening worldwide: a systematic review. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi=Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 2019, vol. 40, no. 2, pp. 218-226.
39. Lung-RADS™ Version 1.0 Assessment Categories. Release date: April 28, 2014. Available: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADS_AssessmentCategories.pdf?la=en Accessed 04.06.2019.
40. Lynch D.A. et al. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPDGene study. *Radiology*, 2018, vol. 288, no. 3, pp. 859-866.

41. MacMahon H. et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017 // *Radiology*. – 2017. – Vol. 284, № 1. – P. 228-243.
42. Macri F. et al. Value of ultra-low-dose chest CT with iterative reconstruction for selected emergency room patients with acute dyspnea // *Eur. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 85, № 9. – P. 1637-1644.
43. Martin M. D. et al. Lung-RADS: pushing the limits // *Radiographics*. – 2017. – Vol. 37, № 7. – P. 1975-1993.
44. McClelland R. L. et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 1. – P. 30-37.
45. McWilliams A. et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 10. – P. 910-919.
46. Meier-Schroers M. et al. Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 144, № 1. – P. 117-125.
47. Mets O. M. et al. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening Computed Tomography scans: independent contribution of emphysema, air trapping and bronchial wall thickening // *Respir. Res.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 59.
48. Mets O. M. et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans // *Jama*. – 2011. – Vol. 306, № 16. – P. 1775-1781.
49. Nawa T. et al. A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan // *Japanese J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 49, № 2. – P. 130-136.
50. NCCN guidelines version 2.2019 Lung cancer screening URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf (дата последнего посещения 04.06.2019 г.).
51. Oudkerk M. et al. European position statement on lung cancer screening // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. e754-e766.
52. Pastorino U. et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial // *Eur. J. Cancer Prevention*. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 308-315.
53. Pastorino U. et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy // *Ann. Oncol.* – 2019.
54. Pegna A. L. et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial // *J. Thoracic Oncol.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 866-875.
55. Program in Epidemiology of Chronic Pulmonary Diseases. 2018. URL: http://www.cumc.columbia.edu/dept/medicine/generalmed/epi_lung.htm. Accessed 9 July 2018 (дата последнего посещения 04.06.2019 г.).
56. Radiological Society of North America. Radiology info for patients URL: www.radiologyinfo.org. Accessed August 22, 2013 (дата последнего посещения: 04.06.2019 г.).
57. Sanchez-Salcedo P. et al. Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 8. – P. 924-931.
58. Shen H. Low-dose CT for lung cancer screening: opportunities and challenges // *Frontiers of Medicine*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 116-121.
59. Sozzi G. et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 8. – P. 768.
60. Spearman J. V. et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature // *Eur. Radiol.* – 2015. – Vol. 25, № 11. – P. 3372-3381.
61. Takahashi E. A. et al. Prospective pilot evaluation of radiologists and computer-aided pulmonary nodule detection on ultra-low-dose CT with tin filtration // *J. Thoracic Imaging*. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 396-401.
62. ten Haaf K. et al. Performance and cost-effectiveness of computed tomography lung cancer screening scenarios in a population-based setting: a microsimulation modeling analysis in Ontario, Canada // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. E1002225.
63. Terzi A. et al. Lung cancer detection with digital chest tomosynthesis: baseline results from the observational study SOS // *J. Thoracic Oncol.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 685-692.
64. The top 10 causes of death. WHO. 2018. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 4 July 2018 (дата обращения: 04.06.2019).
41. MacMahon H. et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 2017, vol. 284, no. 1, pp. 228-243.
42. Macri F. et al. Value of ultra-low-dose chest CT with iterative reconstruction for selected emergency room patients with acute dyspnea. *Eur. J. Radiol.*, 2016, vol. 85, no. 9, pp. 1637-1644.
43. Martin M.D. et al. Lung-RADS: pushing the limits. *Radiographics*, 2017, vol. 37, no. 7, pp. 1975-1993.
44. McClelland R.L. et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age. *Circulation*, 2006, vol. 113, no. 1, pp. 30-37.
45. McWilliams A. et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *New Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 10, pp. 910-919.
46. Meier-Schroers M. et al. Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2018, vol. 144, no. 1, pp. 117-125.
47. Mets O.M. et al. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening Computed Tomography scans: independent contribution of emphysema, air trapping and bronchial wall thickening. *Respir. Res.*, 2013, vol. 14, no. 1, pp. 59.
48. Mets O.M. et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *Jama*, 2011, vol. 306, no. 16, pp. 1775-1781.
49. Nawa T. et al. A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan. *Japanese J. Clin. Oncol.*, 2018, vol. 49, no. 2, pp. 130-136.
50. NCCN guidelines version 2.2019 Lung cancer screening Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf Accessed 04.06.2019.
51. Oudkerk M. et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.*, 2017, vol. 18, no. 12, pp. e754-e766.
52. Pastorino U. et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur. J. Cancer Prevention*, 2012, vol. 21, no. 3, pp. 308-315.
53. Pastorino U. et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann. Oncol.*, 2019.
54. Pegna A.L. et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J. Thoracic Oncol.*, 2013, vol. 8, no. 7, pp. 866-875.
55. Program in Epidemiology of Chronic Pulmonary Diseases. 2018. Available: http://www.cumc.columbia.edu/dept/medicine/generalmed/epi_lung.htm. Accessed 9 July 2018.
56. Radiological Society of North America. Radiology info for patients. Available: www.radiologyinfo.org. Accessed August 22, 2013.
57. Sanchez-Salcedo P. et al. Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 8, pp. 924-931.
58. Shen H. Low-dose CT for lung cancer screening: opportunities and challenges. *Frontiers of Medicine*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 116-121.
59. Sozzi G. et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J. Clin. Oncol.*, 2014, vol. 32, no. 8, pp. 768.
60. Spearman J.V. et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. *Eur. Radiol.*, 2015, vol. 25, no. 11, pp. 3372-3381.
61. Takahashi E.A. et al. Prospective pilot evaluation of radiologists and computer-aided pulmonary nodule detection on ultra-low-dose CT with tin filtration. *J. Thoracic Imaging*, 2018, vol. 33, no. 6, pp. 396-401.
62. ten Haaf K. et al. Performance and cost-effectiveness of computed tomography lung cancer screening scenarios in a population-based setting: a microsimulation modeling analysis in Ontario, Canada. *PLoS Med.*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. E1002225.
63. Terzi A. et al. Lung cancer detection with digital chest tomosynthesis: baseline results from the observational study SOS. *J. Thoracic Oncol.*, 2013, vol. 8, no. 6, pp. 685-692.
64. The top 10 causes of death. WHO, 2018. Available: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 4 July 2018.

65. US Preventive Services Task Force. Final Update Summary: Lung Cancer: Screening. 2015. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lung-cancer-screening> (accessed July 26, 2017) (дата обращения: 04.06.2019 г.).
66. Veronesi G. et al. Computed tomography screening for lung cancer: results of ten years of annual screening and validation of cosmos prediction model // *Lung Cancer*. – 2013. – Vol. 82, № 3. – P. 426-430.
67. Wille M. M. W. et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 5. – P. 542-551.
68. Woo K. M. et al. Surrogate markers and the association of low-dose CT lung cancer screening with mortality // *JAMA Oncology*. – 2018. – Vol. 4, № 7. – P. 1006.
69. Wood D. E. et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 412-441.
70. Xia C. et al. Early imaging biomarkers of lung cancer, COPD and coronary artery disease in the general population: rationale and design of the ImaLife (Imaging in Lifelines) Study // *Eur. J. Epidemiol.* – 2019.
71. You C. et al. Structurally-sensitive multi-scale deep neural network for low-dose CT denoising // *IEEE Access*. – 2018. – Vol. 6. – P. 41839-41855.
72. Yousaf-Khan U. et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. 48-56.
65. US Preventive Services Task Force. Final Update Summary: Lung Cancer: Screening. 2015. Available: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lung-cancer-screening> (accessed July 26, 2017).
66. Veronesi G. et al. Computed tomography screening for lung cancer: results of ten years of annual screening and validation of cosmos prediction model. *Lung Cancer*, 2013, vol. 82, no. 3, pp. 426-430.
67. Wille M.M.W. et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 5, pp. 542-551.
68. Woo K.M. et al. Surrogate markers and the association of low-dose CT lung cancer screening with mortality. *JAMA Oncology*, 2018, vol. 4, no. 7, pp. 1006.
69. Wood D.E. et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. National Comprehensive Cancer Network*, 2018, vol. 16, no. 4, pp. 412-441.
70. Xia C. et al. Early imaging biomarkers of lung cancer, COPD and coronary artery disease in the general population: rationale and design of the ImaLife (Imaging in Lifelines) Study. *Eur. J. Epidemiol.*, 2019.
71. You C. et al. Structurally-sensitive multi-scale deep neural network for low-dose CT denoising. *IEEE Access*, 2018, vol. 6, pp. 41839-41855.
72. Yousaf-Khan U. et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*, 2017, vol. 72, no. 1, pp. 48-56.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 109029, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 28, стр. 1. Тел.: +7 (495) 670-74-80.

Гомболевский Виктор Александрович

кандидат медицинских наук,
руководитель отдела развития качества радиологии.
E-mail: gombolevskiy@npcmr.ru

Чернина Валерия Юрьевна

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.
E-mail: chernina909@gmail.com

Блохин Иван Андреевич

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.
E-mail: blokhin.ioann@gmail.com

Николаев Александр Евгеньевич

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.
E-mail: a.e.nikolaev@yandex.ru

Морозов Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: +7 (495) 678-54-95.
E-mail: spmoroz@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Health Department, 28, Bd. 1, Srednaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029. Phone: +7 (495) 670-74-80.

Viktor A. Gombolevskiy

Candidate of Medical Sciences,
Head of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: gombolevskiy@npcmr.ru

Valeriya Yu. Chernina

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: chernina909@gmail.com

Ivan A. Blokhin

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: blokhin.ioann@gmail.com

Aleksandr E. Nikolaev

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement.
Email: a.e.nikolaev@yandex.ru

Sergey P. Morozov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (495) 678-54-95.
Email: spmoroz@gmail.com

Барчук Антон Алексеевич

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ,
научный сотрудник.

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68.

Тел.: +7 (812) 439-95-54.

E-mail: barchuk.anton@gmail.com

Anton A. Barchuk

Petrov National Medical Research Center of Oncology,
Researcher.

68, Leningradsкая St., Settlement of Pesochny,
St. Petersburg, 197758.

Phone: +7 (812) 439-95-54.

Email: barchuk.anton@gmail.com

Поступила 27.11.2019

Submitted as of 27.11.2019

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 СЛЕДУЮЩИМ СПОСОБОМ:

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



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