

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

11
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- 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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина 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. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №1. – С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99
11
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

ЛОВACHEVA 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

ОВСЯНКИНА 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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эрешович

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци, 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

11
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

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, № 11, 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

к.б.н. Д. В. Вахрушева

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: 25 ноября 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. 11, 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

Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

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: november 25, 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

- Количественный анализ уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких умерших пациентов с COVID-19
Одилов А. А., Волков А. В., Абдуллаев А. О., Сударинов А. Б., Бабиченко И. И. 7
- Опыт использования мобильного приложения для повышения приверженности к лечению больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией
Жданова С. Н., Огарков О. Б., Кошкина О. Г., Зоркальцева Е. Ю., Моисеева Е. Я., Хейселл С. К. 17
- Машинное обучение в прогнозировании рецидивов у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью
Аллилуев А. С., Филин Ю. В., Шнайдер Е. Е., Аксенов С. В. 27
- Заболеваемость туберкулезом среди трудовых мигрантов в России
Цыбикова Э. Б., Гадирова М. Э., Мидоренко Д. А. 35
- Метод форсированных осцилляций в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких
Жукова Е. М., Вохминова Л. Г. 43
- Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсibilизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях
Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. 47

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Диагностика кашля: настоящее и будущее
Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С. 56

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Случай лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью при использовании эндобронхиального клапана. Анализ ошибок при выборе режима химиотерапии
Бурмистрова И. А., Ежова Е. В., Дадашева Х. Б., Ваниев Э. В., Ловачева О. В., Васильева И. А. 66

ORIGINAL ARTICLES

Quantitative analysis of SARS-CoV-2 viral load in the lungs of COVID-19 deceased patients <i>Odilov A.A., Volkov A.V., Abdullaev A.O., Sudarikov A.B., Babichenko I.I.</i>	7
Experience of using a mobile app to improve adherence to treatment in patients with TB/HIV coinfection <i>Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Koshkina O.G., Zorkaltseva E.Yu., Moiseeva E.Ya., Heysell S.K.</i>	17
Machine learning for prediction of relapses in multiple drug resistant tuberculosis patients <i>Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnayder E.E., Aksenov S.V.</i>	27
Tuberculosis incidence among migrant workers in Russia <i>Tsybikova E.B., Gadirova M.E., Midorenko D.A.</i>	35
The forced oscillation test in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients <i>Zhukova E.M., Vokhminova L.G.</i>	43
Immunodiagnostic tests in the assessment of specific sensitization to <i>M. tuberculosis</i> in children under the current epidemiological situation <i>Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Kudlay D.A., Doktorova N.P.</i>	47

LITERATURE REVIEW

Cough diagnosis: present and future <i>Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S.</i>	56
---	----

CLINICAL CASES

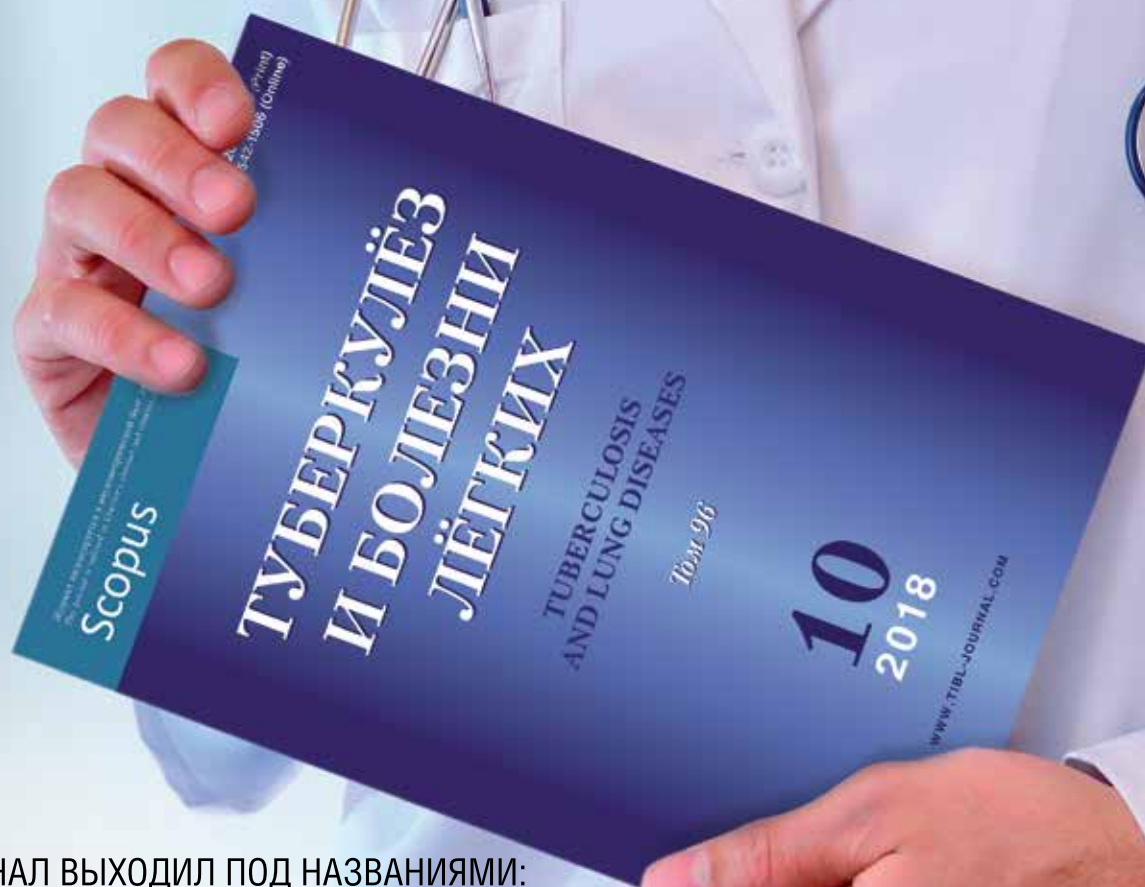
A clinical case of extensive drug resistant pulmonary tuberculosis using an endobronchial valve. Analysis of errors in the choice of chemotherapy regimen <i>Burmistrova I.A., Ezhova E.V., Dadasheva Kh.B., Vaniev E.V., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A.</i>	66
---	----

ЖУРНАЛ ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

- «Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)
 - «Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)
- С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

- Через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07
- 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



Количественный анализ уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких умерших пациентов с COVID-19

А. А. ОДИЛОВ¹, А. В. ВОЛКОВ^{1,2}, А. О. АБДУЛЛАЕВ³, А. Б. СУДАРИКОВ³, И. И. БАБИЧЕНКО¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е. О. Мухина» ДЗМ, Москва, РФ

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести у умерших пациентов с COVID-19 количественный анализ уровня вирусной нагрузки (ВН) SARS-CoV-2 в тканях легких и оценку его связи с характером гистологических изменений в легких и продолжительностью пребывания в ОРИТ до наступления летального исхода.

Материалы и методы. В качестве материала использованы срезы фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей легких 36 умерших пациентов с COVID-19. Количественная оценка уровня ВН SARS-CoV-2 проведена с использованием оригинального способа кПЦР РВ. ВН рассчитана по формуле: число копий SARS-CoV-2 / число копий *ABL1* × 100, выражена отношением истинного числа копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий кДНК гена *ABL1*.

Результаты. В случаях с отсутствием комплекса гистологических изменений, характерных для диффузного альвеолярного повреждения легких (ДАП), частота выявления РНК SARS-CoV-2 и средний уровень ВН SARS-CoV-2 составили 62,5% (5 из 8 наблюдений) и 104,75 (диапазон 0-313) копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий кДНК человеческой гена *ABL1*. Средний уровень ВН SARS-CoV-2 в легких с преобладанием гистологических изменений, характерных для пролиферативной и экссудативной фазы ДАП, отличался в 60 раз и составил 909 (18-2 657) и 54 924 (834-250 281) копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий кДНК человеческой *ABL1* соответственно. Среднее время, проведенное в отделении реанимации и интенсивной терапии у группы пациентов с экссудативной и пролиферативной фазами ДАП, составило 10,64 (1-22) и 8,14 (1-21) койко-дня соответственно. Частота выявления РНК SARS-CoV-2 у пациентов с ДАП легких составила 100%.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, кПЦР РВ, вирусная нагрузка, FFPE

Для цитирования: Одилов А. А., Волков А. В., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б., Бабиченко И. И. Количественный анализ уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких умерших пациентов с COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 7-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-7-15>

Quantitative Analysis of SARS-CoV-2 Viral Load in the Lungs of COVID-19 Deceased Patients

А. А. ОДИЛОВ¹, А. В. ВОЛКОВ^{1,2}, А. О. АБДУЛЛАЕВ³, А. Б. СУДАРИКОВ³, И. И. БАБИЧЕНКО¹

¹RUDN University, Moscow, Russia

²E. O. Mukhina City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³National Research Center of Hematology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to perform quantitative analysis of SARS-CoV-2 viral load (VL) levels in lung tissues in deceased patients with COVID-19 and to evaluate its association with the nature of histological changes in the lungs and the duration of stay in ICU till the lethal outcome.

Subjects and Methods. Sections of formalin-fixed and paraffin-embedded lung tissues of 36 deceased patients with COVID-19 were used. The SARS-CoV-2 viral load was quantitatively assessed using the original qPCR. VL was calculated using the following formula: copies SARS-CoV-2 / copies *ABL1* × 100, expressed as the ratio of the true number of SARS-CoV-2 cDNA copies per 100 copies of *ABL1* gene cDNA.

Results. In cases with no histological changes typical of diffuse alveolar lung injury (DAI), the detection rate of SARS-CoV-2 RNA and the average level of the SARS-CoV-2 viral load were 62.5% (5 out of 8 observations) and 104.75 (range 0-313) copies of SARS-CoV-2 cDNA per 100 copies of human *ABL1* gene cDNA. The average level of the SARS-CoV-2 viral load in the lungs with prevailing histological changes characteristic of the proliferative and exudative phases of DAI differed by 60 times and amounted to 909 (18-2,657) and 54,924 (834-250,281) copies of SARS-CoV-2 cDNA per 100 copies of human *ABL1* cDNA, respectively. The average duration of stay in the intensive care unit in the group of patients with exudative and proliferative phases of DAI was 10.64 (1-22) and 8.14 (1-21) bed-days, respectively. The detection rate of the SARS-CoV-2 RNA in patients with diffuse alveolar lung injury was 100%.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, RT qPCR, viral load, FFPE

For citations: Odilov A.A., Volkov A.V., Abdullaev A.O., Sudarikov A.B., Babichenko I.I. Quantitative analysis of SARS-CoV-2 viral load in the lungs of COVID-19 deceased patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 7-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-7-15>

Для корреспонденции:

Одилов Акмалжон Адхамжонович
E-mail: a.odilov.tma@gmail.com

Correspondence:

Akmalzhon A. Odilov
Email: a.odilov.tma@gmail.com

Молекулярно-генетическая диагностика COVID-19 основана на качественном выявлении (есть или нет) РНК SARS-CoV-2 в мазках из но-

соглотки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ) [24]. Тем не менее накапливается все больше сведений о клинико-про-

гностической ценности не только детекции РНК возбудителя, но и количественной оценки вирусной нагрузки (ВН) SARS-CoV-2 в различных биологических образцах пациентов с COVID-19 [13, 26, 27].

В частности, значения уровня ВН SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки в начале болезни ассоциированы с тяжестью клинического течения и летальным исходом у пациентов с COVID-19 [13, 16, 17, 23, 26, 27]. Например, частота внутрибольничной летальности у пациентов с высоким (cycle threshold (Ct) < 25), средним (Ct 25-30) и низким (Ct > 30) уровнями ВН SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки в момент поступления в стационар составляет 35,0; 17,6; 6,2% соответственно [13].

Но, согласно данным других авторов, уровень ВН SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей имеет слабую корреляцию с симптоматикой и исходом COVID-19, за исключением одышки и аносмии, которые связаны с более низкой ВН SARS-CoV-2 [5]. Также не отмечено корреляции между значениями порогового цикла Ct кривых ПЦР РВ в начале болезни и риском тяжелого течения COVID-19 с необходимостью проведения оксигенотерапии [2]. А. Machado et al. сообщают, что уровни ВН SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, выражающиеся в Ct ПЦР РВ, не связаны с клиническими критериями тяжести заболевания и необходимостью искусственной вентиляции легких, но ассоциированы с показателями 30-дневной смертности пациентов с COVID-19 в стационаре [12].

По данным литературы, клинко-прогностическое значение уровня ВН SARS-CoV-2 оценивалось в основном в мазках из носоглотки, в слюне и мокроте пациентов с COVID-19. Однако если учитывать, что среди умерших от COVID-19 доминируют пожилые пациенты со слабой аэрацией легких и нарушением мукоцилиарного клиренса в силу возрастных изменений, то уровень ВН SARS-CoV-2 в слизи носоглотки, слюне и мокроте вряд ли у них отражает тяжесть и масштаб инфекционных поражений легочной ткани.

В настоящее время имеется множество сообщений о выявлении РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом кПЦР РВ в образцах как свежих, так и фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей легких [3, 7, 15, 21, 22]. При этом в большинстве работ количественная оценка уровня ВН SARS-CoV-2 проводилась относительно значения порогового цикла (Ct) ПЦР РВ [7, 21], и только в единичных работах исходное количество анализируемого материала нормировали относительно контрольных генов человека, таких как β -глобин [15], GUSB [22] и GAPDH [3]. Тем не менее ни в одной из указанных работ оценка уровня ВН SARS-CoV-2 не проводилась путем оценки количества истинных копий РНК SARS-CoV-2 и человеческого контрольного гена относительно кривых серийного разведения плазмид, содержащих участки генома коронавируса и контрольного гена

человека. К значениям уровня ВН SARS-CoV-2, выражающимся в числе порогового цикла Ct ПЦР РВ, следует относиться очень осторожно, так как эти значения сильно зависят от качества и количества экстрагированной РНК, от эффективности работы праймеров и зондов, а также прохождения реакции амплификации [8, 20]. Поэтому значения Ct ПЦР РВ не могут быть напрямую интерпретированы как ВН SARS-CoV-2 [4].

Цель исследования: провести у умерших пациентов с COVID-19 количественный анализ уровня вирусной нагрузки (ВН) SARS-CoV-2 в тканях легких и оценку его связи с характером гистологических изменений в легких и продолжительностью пребывания в ОПИТ до наступления летального исхода.

Материалы и методы

В качестве материала использовано 144 фиксированных в формалине и заключенных в парафин образца легочной ткани, взятых для обязательных посмертных гистологических исследований у 36 пациентов (21 мужчина и 15 женщин), умерших с COVID-19. Диагноз COVID-19 был подтвержден прижизненным выявлением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР РВ. Согласно 9-й версии Российских временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 26.10.2020 г., образцы тканей, фиксированные в 10%-ном нейтральном забуференном растворе формалина не менее 24 ч, могут считаться биологически безопасными. Гистологическое исследование тканей легких выполнялось при окрашивании гематоксилином и эозином по общепринятой методике.

Выделение РНК и получение кДНК

Выделение РНК проводилось из 10-12 срезов парафиновых блоков ткани легких толщиной 3 мкм с использованием набора Pure Link™ FFPE (Thermo Fisher Scientific, США) и innuPREP FFPE total RNA Kit (Analytik Jena GmbH, Германия) согласно инструкции производителя. В зависимости от размеров осадка РНК разведена в 15-30 мкл очищенной от РНКаз воде. Получали кДНК в объеме 20 мкл с использованием 10 мкл раствора РНК и набора реагентов для обратной транскрипции «Реверта-Л» («Интерлабсервис», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Для количественной оценки ВН SARS-CoV-2 была создана генно-инженерная конструкция на основе плазмиды pGEM®-T Easy со вставкой участка кДНК генов *orf1ab* коронавируса SARS-CoV-2 и человеческого *ABL1*. Для этого амплифицированы участки гена *orf1ab* коронавируса SARS-CoV-2 длиной 251 нуклеотид, расположенные между позициями 3160-3410 (NCBI Reference Seq. NC_045512.2) и человеческого мРНК гена *ABL1* длиной 197 нуклеотидов, между позициями 647-843 (Номо

sapiens *ABL* proto-oncogene 1. NCBI Reference Seq. NM_005157.6). И использованные праймеры представлены в перечне 1.

Перечень 1. Нуклеотидные последовательности использованных праймеров

List 1. Nucleotide sequences of the used primers

SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1, NCBI Reference Seq. NC_045512.2 (3160-3410 nt)	
<i>orf1ab_F</i>	F 5'- TTCTGCTGCTCTTCAACCTGA -3'
<i>orf1ab_R</i>	R 5'- CTTCTTCCACAATGTCTGCATTTT -3'
Homo sapiens <i>ABL</i> proto-oncogene 1. NCBI Reference Seq. NM_005157.6 (647-843)	
<i>ABL1_F</i>	F4 5'- CGTGAGAGTGAGAGCAGTCC -3'
<i>ABL1_R</i>	R4 5'- GCTGGATAATGGAGCGTGGT -3'

Полученные ампликоны SARS-CoV-2 и *ABL1* были вставлены в плазмидный вектор pGEM®-T Easy (Promega, США), после трансфекции и культивирования компетентных клеток выделена плазмидная ДНК согласно инструкции производителя. Для калибровки использованы серийные разведения плазмидной ДНК pGEM®-T Easy, содержащие геном SARS-CoV-2 с концентрацией 100 000, 10 000, 1 000, 100 и 50 копий в 10 мкл. Также подготовлены серийные разведения плазмидной ДНК с участком кДНК *ABL1* с концентрацией 60 000, 6 000, 600 и 60 копий в 10 мкл. Для исследования ВН SARS-CoV-2 методом количественной ПЦР РВ нами разработан набор оригинальных олигодезоксирибонуклеотидных праймеров и флуоресцентно меченных зондов комплементарных *orf1ab* гена SARS-CoV-2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NC_045512) и человеческой мРНК гена *ABL1* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_005157.6). Олигонуклеотиды представлены в перечне 2.

Перечень 2. Нуклеотидные последовательности оригинальных олигодезоксирибонуклеотидных праймеров и флуоресцентно меченных зондов

List 2. Nucleotide sequences of original oligodeoxyribonucleotide primers and fluorescently labeled probes

SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1, NCBI Reference Seq. NC_045512.2	
<i>orf1ab_F</i>	F 5'- ATGATAGTCAACAACTGTTGGTCA -3'
<i>orf1ab_R</i>	R 5'- CAACTGGTGTAAGTCCATCTCT -3'
<i>orf1ab_ROX</i>	5' - GGCACTGAGGACAATCAGACAAC - 3' BQH1
Homo sapiens <i>ABL</i> proto-oncogene 1. NCBI Reference Seq. NM_005157.6	
<i>ABL1_F</i>	F4 5'- CGTGAGAGTGAGAGCAGTCC -3'
<i>ABL1_R</i>	R4 5'- GCTGGATAATGGAGCGTGGT -3'
<i>ABL1_R6G</i>	5' - AGCCGCTTCAACACCCTGGC -3' BQH1

Количественную мультиплексную ПЦР-РВ проводили в амплификаторе «Rotor-Gene Q» («Qiagen», USA) при температурном режиме: 95°С – 600 с, 45 циклов 95°С – 15 с, 60°С – 45 с, использовали набор реагентов для ПЦР РВ («Синтол» Россия)

и ДНК плазмид pGEM®-T Easy со вставкой кДНК SARS-CoV-2 и *ABL1*.

Способ количественной оценки ВН SARS-CoV-2 в тканях

Количество истинных копий кДНК SARS-CoV-2 и гена *ABL1* оценивали относительно стандартной кривой, построенной на основе серийных разведений плазмидного вектора pGEM®-T Easy с корреляцией $R^2 \geq 0,99$. ВН выражали числом копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий референсного гена *ABL1*, по формуле: $N^{SARS-CoV-2} / N^{ABL1} \times 100$, где $N^{SARS-CoV-2}$ – число копий кДНК SARS-CoV-2, N^{ABL1} – число копий кДНК человеческого *ABL1*.

Результаты исследования

Общая характеристика 36 пациентов (21 мужчина, 15 женщин) с клиническим диагнозом, включающим COVID-19, число койко-дней, проведенных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), характер доминирующих гистологических изменений и среднее значение ВН SARS-CoV-2 в легочной ткани представлены в таблице.

Все пациенты в зависимости от характера гистологических изменений и среднего уровня ВН SARS-CoV-2 в легких были распределены в 3 группы. В группу 1 вошли 8 пациентов (4 мужчины и 4 женщины), средний возраст 75 лет (диапазон 62-90 лет), основными гистологическими характеристиками в легочной ткани были бронхопневмония, очаги кровоизлияний и фиброз легочной паренхимы. Среднее время пребывания пациентов в ОРИТ составило 17,75 дня (диапазон 2-27 дней). РНК SARS-CoV-2 была выявлена в легких у 5 (62,5%) пациентов, средний уровень ВН SARS-CoV-2 составил 104,75 (0-313) копии кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий *ABL1*. У 3 пациентов РНК SARS-CoV-2 не выявлена.

Группу 2 составили 14 пациентов (10 мужчин и 4 женщины), средний возраст 74 года (диапазон 52-90 лет), в легочной ткани у них преобладали гистологические признаки, характерные для пролиферативной фазы ДАП. Среднее время, проведенное в ОРИТ, составило 10,64 дня (диапазон 1-22 дня). РНК SARS-CoV-2 выявлена у всех пациентов. Средний уровень ВН SARS-CoV-2 составил 909 (18-2 657) копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий *ABL1*.

В группу 3 вошли 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин), средний возраст которых составил 80 лет (диапазон 61-95 лет), а среднее время пребывания в ОРИТ – 8,14 дня (1-21 день). Доминирующими гистологическими изменениями в легочной ткани у них были признаки экссудативной фазы ДАП в сочетании с очагами кровоизлияний, бронхопневмонией и менее выраженными признаками ранней пролиферативной фазы ДАП. РНК SARS-CoV-2 обнаружена у всех пациентов, а средний уровень ВН SARS-CoV-2 в данной груп-

Таблица. Общая характеристика, гистологические изменения и средний уровень ВН SARS-CoV-2*Table. General characteristics, histological changes and the mean SARS-CoV-2 viral load*

№	Пол	Возраст	Время*	Фаза ДАП/др. изменения легких	ВН SARS-CoV-2
Группа 1. Пациенты без признаков ДАП легких (n = 8)					
7	М	62	2	/фиброз	0
17	Ж	77	15	/фиброз, эмфизема	0
23	М	90	9	/бронхопневмония, кровоизлияния и фиброз	0
34	Ж	73	23	/бронхопневмония	27
29	Ж	79	24	/бронхопневмония	38
15	М	68	19	/бронхопневмония	190
20	Ж	85	23	/бронхопневмония	270
6	М	66	27	/кровоизлияния и фиброз	313
Группа 2. Пациенты с пролиферативной фазой ДАП легких (n = 14)					
5	Ж	73	18	пролиферативная / бронхопневмония с кровоизлияниями	18
22	М	90	10	пролиферативная /	63
31	Ж	78	10	пролиферативная /	208
8	М	64	19	пролиферативная /	677
32	М	85	10	пролиферативная /	694
11	М	84	17	пролиферативная /	706
33	Ж	86	3	пролиферативная /	810
35	Ж	73	2	пролиферативная /	910
21	М	67	13	пролиферативная /	982
30	М	61	5	пролиферативная / бронхопневмония	1 002
1	М	52	1	пролиферативная / эмфизема	1 016
25	М	74	22	пролиферативная /	1 031
14	М	80	10	пролиферативная /	1 952
16	М	67	9	пролиферативная / бронхопневмония с кровоизлияниями	2 657
Группа 3. Пациенты с экссудативной фазой ДАП легких (n = 14)					
13	Ж	71	1	экссудативная /	834
4	М	76	5	экссудативная и ранняя пролиферативная /кровоизлияния	4 909
19	М	84	8	экссудативная /	7 476
9	Ж	72	12	экссудативная / бронхопневмония	12 116
28	Ж	95	7	экссудативная/	14 522
3	М	84	11	экссудативная и ранняя пролиферативная / бронхопневмония с некрозом	14 937
27	М	84	8	экссудативная/	16 867
18	М	85	16	экссудативная/	17 817
36	М	73	2	экссудативная/	18 219
26	Ж	93	7	экссудативная/	27 349
2	Ж	86	21	экссудативная/	73 214
12	Ж	85	7	экссудативная/	151 183
24	Ж	76	3	экссудативная/	159 216
10	М	61	6	экссудативная/	250 281

Примечание: ДАП – диффузное альвеолярное повреждение легких, * – число койко-дней, проведенных в ОРИТ до летального исхода

пе составил 54 924 (834-250 281) копии кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий *ABL1*.

Ниже в качестве примеров представлены два случая исследования гистологических изменений и измерения уровня ВН SARS-CoV-2 в тканях легких пациентов с COVID-19.

Случай 24. Женщина, 76 лет. 02.11.2020 г. поступила в стационар с диагнозом: коронавирусная инфекция COVID-19 (U07.1), осложненная внебольнич-

ной двусторонней полисегментарной пневмонией. 05.11.2020 г. зафиксирована смерть пациентки от дыхательной недостаточности 2-й степени, отека легких и отека мозга. При гистологическом исследовании в легких преобладали признаки экссудативной фазы ДАП. Обнаружены признаки внутриальвеолярного отека с фибрином в просвете альвеол, гиалиновые мембраны различной степени выраженности, выстилающие контуры альвеол, десквамация брон-

хиолярного и альвеолярного эпителия, единичные макрофаги и лимфоциты в полости альвеол (рис. 1А). Наблюдались полнокровие и сладжи в сосудах с очагами кровоизлияний (рис. 1В-С). Для мелких сосудов были характерны тромбозы и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 1D).

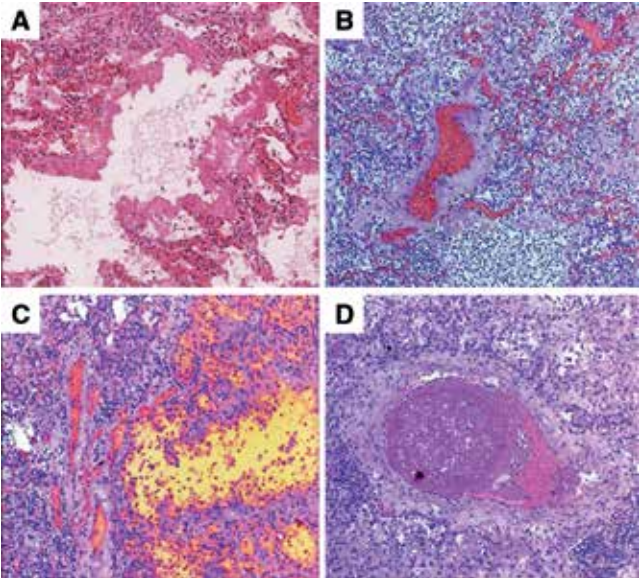


Рис. 1. Гистологическая картина легких пациента № 24. Окраска: гематоксилин-эозин, ×100
А. Гиалиновые мембраны и богатая фибрином отечная жидкость в полости альвеол, ×100
В. Полнокровие и сладжи в сосудах легких
С. Очаги кровоизлияния с гемолизом эритроцитов
D. Тромб в просвете сосуда легкого

Fig. 1. The histological signs in the lungs of Patient 24.
Stained: hematoxylin-eosin staining, ×100
A. Hyaline membranes and fibrin-rich edematous fluid in the alveolar cavity, × 100.
B. Plethory and sludges in the lung vessels
C. Hemorrhage foci with RBC hemolysis
D. Thrombus in the lumen of the lung vessel

Из кусочков ткани легких были подготовлены срезы, выделены РНК, получены кДНК путем реакции обратной транскрипции и проведена кПЦР РВ, результаты которой представлены на рис. 2.

Истинные значения количества копий кДНК SARS-CoV-2 и *ABL1* в образцах из передней верхней (1) и задненижней (2) зоны левого и правого легкого пациента № 24 рассчитаны относительно стандартной кривой серийных разведений плазмидного вектора pGEM®-T Easy. Согласно формуле $N^{SARS-CoV-2}/N^{ABL1} \times 100$ уровень ВН SARS-CoV-2 составил в левом и правом легких 171 211, 17 787 и 21 752, 426 116 копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий *ABL1* соответственно. Средняя ВН была равна 159 216 кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий *ABL1*.

Случай 25. Мужчина, 74 года. 21.10.2020 г. поступил в стационар с диагнозом: COVID-19 (U07.1), осложненный внебольничной вирусной двусторон-

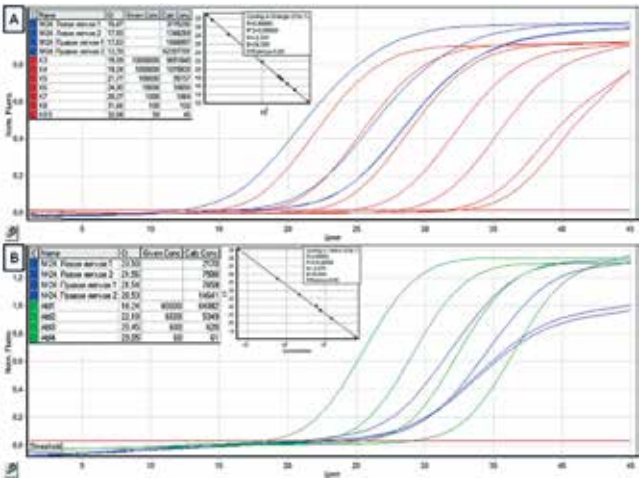


Рис. 2. Значения пороговых циклов (Ct), концентрации серийных разведений плазмид pGEM®-T Easy, значения количества копий кДНК SARS-CoV-2 (А) и *ABL1* (В), а также графические кривые кПЦР РВ пациента № 24
Fig. 2. Values of threshold cycles (Ct), concentration of serial dilutions of pGEM®-T Easy plasmids, values of copies of cDNA of SARS-CoV-2 (A) and *ABL1* (B), as well as curves of RT qPCR of Patient 24

ней нижнедолевой пневмонией. Смерть пациента наступила 05.11.2020 г. от осложнений основного заболевания: J12.9 – внебольничная вирусная двусторонняя пневмония; дыхательная недостаточность 2-3-й степени; интоксикационный синдром; отек легких, головного мозга и I26.9 – тромбоэмболия легочной артерии. При гистологическом исследовании в легких обнаружены преимущественно признаки пролиферативной фазы ДАП – отек и лимфоплазмочитарная инфильтрация междольковых перегородок, а также их утолщение за счет пролиферации фибробластов и гиперплазии альвеолоцитов, отложения коллагена. Отмечались плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия и единичные крупные атипичные клетки с множеством ядер (рис. 3). Также обнаружены гиалиновые мембраны, но с меньшей выраженностью и числом по сравнению с экссудативной фазой ДАП.

Из парафинированных блоков ткани легких были подготовлены срезы, выделены РНК, получены кДНК путем реакции обратной транскрипции, проведена кПЦР РВ, результаты которой представлены на рис. 4.

Согласно формуле $N^{SARS-CoV-2}/N^{ABL1} \times 100$ уровень ВН SARS-CoV-2 в образцах левого (левое легкое 1 и 2) и правого легкого (правое легкое 1 и 2) составил 908, 291 и 991, 1 934 копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий *ABL1* соответственно. Средняя ВН SARS-CoV-2 составила 1 031 копию кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий *ABL1*.

Закключение

В нашей когорте пациентов число мужчин превалировало над числом женщин, состав-

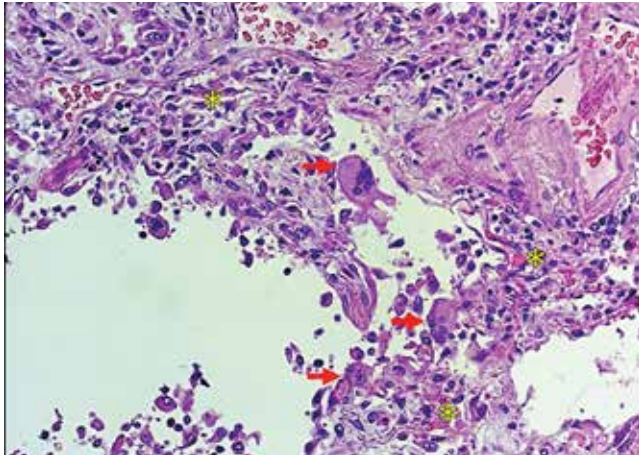


Рис. 3. Гистологические изменения в тканях легких пациента № 25. Утолщенные за счет пролиферации фибробластов межальвеолярные перегородки (желтые звездочки) и регенеративная гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа. В просвете альвеол встречаются единичные крупные атипичные многоядерные клетки (красные стрелки). Окраска: гематоксилин-эозин, $\times 200$

Fig. 3. Histological changes in the lung tissue of Patient 25. Inter-alveolar septa (yellow asterisks) thickened due to proliferation of fibroblasts and regenerative hyperplasia of type 2 alveolocytes. In the lumen of the alveoli, there are single large atypical multinucleated cells (red arrows). Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$

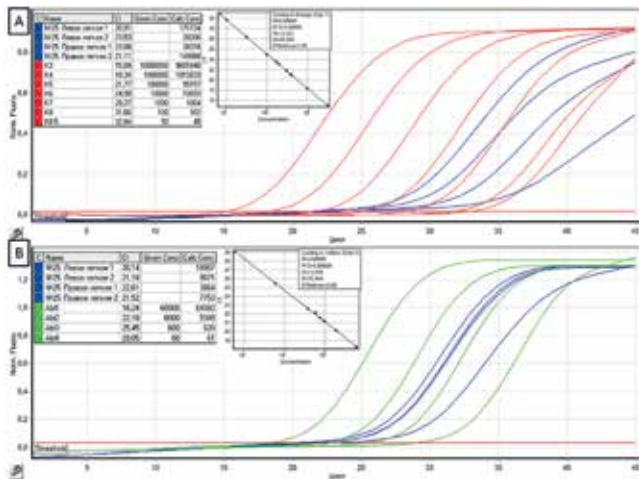


Рис. 4. Значения пороговых циклов (Ct), концентрация серийных разведений плазмид pGEM®-T Easy, значения количества копий кДНК SARS-CoV-2 (A) и ABL1 (B), а также графические кривые кПЦР РВ пациента № 25

Fig. 4. Threshold cycle (Ct) values, concentration of serial dilutions of pGEM®-T Easy plasmids, SARS-CoV-2 (A) and ABL1 (B) cDNA copies, and RT-qPCR curves of Patient 25

для 58% (21/36) и 42% (15/36) соответственно. Преобладание мужского пола среди умерших, вплоть до двукратного, ранее отмечено и другими исследователями [6]. Средний возраст наших пациентов с COVID-19 составил 76,6 года (диапазон 52-93 года). Для сравнения, по данным

A. C. Borczuk et al., средний возраст пациентов составлял 71,45 года [6].

Частота выявления РНК SARS-CoV-2 в ткани легких у наших пациентов составила 91,6% (33/36). Эти результаты сопоставимы с результатами других работ, где частота выявления варьировала от 75% [14] до 100% [11, 25]. Уровень ВН SARS-CoV-2 в легких у наших пациентов колебался в широком диапазоне – от 18 до 250 281 копии кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1. Средний уровень ВН SARS-CoV-2 в группах пациентов с пролиферативной и экссудативной фазой ДАП отличался в 60 раз, составляя 909 и 54 924 копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий ABL1 соответственно. О том, что высокий уровень ВН SARS-CoV-2 более характерен для экссудативной фазы ДАП, сообщалось и в других исследованиях [10, 18, 19].

Нами выявлена отрицательная корреляционная связь между значениями уровня ВН SARS-CoV-2 и временем пребывания пациентов в ОПИТ до летального исхода ($r_s = -0,348$, $p = 0,037$) – пациенты с более высокими значениями уровня ВН SARS-CoV-2 в легких находились в ОПИТ до летального исхода меньшее количество времени и наоборот. Кроме того, при сравнении фаз ДАП в легких с уровнем ВН SARS-CoV-2 в легких была выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r_s = 0,846$, $p < 0,001$) – более высокая ВН SARS-CoV-2 ассоциировалась с экссудативной фазой ДАП.

Несмотря на то что в гистологической картине легких отдельного пациента обнаруживались преимущественно признаки одной стадии ДАП, в некоторых участках легочной ткани отмечалось и сочетание признаков обеих фаз ДАП. Описано подобное сочетание у одного пациента признаков экссудативной и пролиферативной фаз ДАП [1, 9]. По мнению М. В. Самсоновой и др. [1], это может объясняться волнообразным характером процесса репликации коронавируса SARS-CoV-2 или длительной персистенцией вируса, который может вызывать повторное повреждение ткани легких. Обнаруженные нами крупные атипичные многоядерные клетки не характерны для вируса гриппа, коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV, однако описываются рядом авторов при COVID-19 [3, 19], и могут быть следствием нарушения процесса пролиферации клеток и нормальной репарации эпителия [1]. По данным литературы, диапазон времени выявления РНК SARS-CoV-2 в легочной ткани широко варьируется. Если в одних исследованиях белки SARS-CoV-2 в ткани легких выявлялись только в первые 10 дней и в основном в очагах экссудации [18], то результаты других исследований показали возможность выявления вирусного белка и РНК в более поздние временные промежутки – в первые 4 нед. заболевания [19].

Таким образом, разработанный нами способ количественной оценки ВН SARS-CoV-2 позволяет выявить РНК SARS-CoV-2 в диапазоне от 50 до

250 000 копий кДНК SARS-CoV-2 в 10 мкл раствора кДНК. РНК SARS-CoV-2 в легких пациентов, умерших в ОРИТ с диагнозом, включающим COVID-19, выявляется более чем в 90% случаев. Уровень ВН SARS-CoV-2 $\geq 4\,909$ копий кДНК SARS-CoV-2 на 100 копий кДНК человеческого *ABL1* выявлялся в

образцах легких с гистологической картиной экссудативной фазы ДАП. Наши исследования показали, что продолжительность жизни пациентов с высоким уровнем ВН SARS-CoV-2 ($\geq 4\,909$ копий) и экссудативной фазой ДАП легких в условиях ОРИТ короче, чем у пациентов с пролиферативной фазой ДАП.

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. Самсонова М. В., Черняев А. Л., Омарова Ж. Р., Першина Е. А., Мишнев О. Д., Зайратьянц О. В., Михалева Л. М., Калинин Д. В., Варясин В. В., Тишкевич О. А., Виноградов С. А., Михайличенко К. Ю., Черняк А. В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 519-532. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>.
2. Abdulrahman A., Mallah S.I., Alqahtani M. COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – № 21. – P. 688. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06376-1>.
3. Adachi T., Chong J. M., Nakajima N. et al. Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26, № 9. – P. 2157-2161. doi:10.3201/eid2609.201353.
4. Aquino-Jarquín G. The raw cycle threshold values from reverse-transcription polymerase chain reaction detection are not viral load quantitation units // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 8. – P. 1489-1490. doi:10.1093/cid/ciaa830.
5. Biguenet A., Bouiller K., Marty-Quininternet S., Brunel A. S., Chirouze C., Lepiller Q. SARS-CoV-2 respiratory viral loads and association with clinical and biological features // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1761-1765. doi:10.1002/jmv.26489.
6. Borczuk A. C. Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 184-192. doi:10.1097/MCP.0000000000000761.
7. Bradley B. T., Maioli H., Johnston R. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series [published correction appears in *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):312] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10247). – P. 320-332. doi:10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
8. Dahdouh E., Lázaro-Perona F., Romero-Gómez M. P., Mingorance J., García-Rodríguez J. Ct values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load // *J. Infect.* – 2021. – Vol. 82, № 3. – P. 414-451. doi:10.1016/j.jinf.2020.10.017.
9. Duarte-Neto A. N., Monteiro R. A. A., da Silva L. F. F. et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 186-197. doi:10.1111/his.14160.
10. Heinrich F., Sperhake J. P., Heinemann A. et al. Germany's first COVID-19 deceased: a 59-year-old man presenting with diffuse alveolar damage due to SARS-CoV-2 infection // *Virchows Arch.* – 2020. – Vol. 477. – P. 335-339.
11. Hirschbühl K., Dintner S., Beer M. et al. Viral mapping in COVID-19 deceased in the Augsburg autopsy series of the first wave: A multiorgan and multimethodological approach // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. e0254872. Published 2021 Jul 19. doi:10.1371/journal.pone.0254872.
12. Machado A., Salvador P., Oliveira P. et al. The impact of SARS-CoV-2 viral load on the mortality of hospitalized patients: a retrospective analysis // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. e16540. doi:10.7759/cureus.16540.
13. Magleby R., Westblade L. F., Trzebucki A., Simon M. S., Rajan M., Park J. et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa851 [Epub ahead of print].
14. Massoth L. R., Desai N., Szabolcs A. et al. Comparison of RNA in situ hybridization and immunohistochemistry techniques for the detection and localization of SARS-CoV-2 in human tissues // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2021. – Vol. 45, № 1. – P. 14-24. doi:10.1097/PAS.0000000000001563.

REFERENCES

1. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zayratyants O.V., Mikhaleva L.M., Kalinin D.V., Varyasin V.V., Tishkevich O.A., Vinogradov S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Chernyak A.V. Specific pathological anatomical parameters of the lungs in COVID-19. *Pulmonologiya*, 2020, vol. 30, no. 5, pp. 519-532. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>.
2. Abdulrahman A., Mallah S.I., Alqahtani M. COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2021, no. 21, pp. 688. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06376-1>.
3. Adachi T., Chong J.M., Nakajima N. et al. Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 9, pp. 2157-2161. doi:10.3201/eid2609.201353.
4. Aquino-Jarquín G. The raw cycle threshold values from reverse-transcription polymerase chain reaction detection are not viral load quantitation units. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 8, pp. 1489-1490. doi:10.1093/cid/ciaa830.
5. Biguenet A., Bouiller K., Marty-Quininternet S., Brunel A.S., Chirouze C., Lepiller Q. SARS-CoV-2 respiratory viral loads and association with clinical and biological features. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 1761-1765. doi:10.1002/jmv.26489.
6. Borczuk A.C. Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 184-192. doi:10.1097/MCP.0000000000000761.
7. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series [published correction appears in *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):312]. *Lancet*, 2020, vol. 396 (10247), pp. 320-332. doi:10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
8. Dahdouh E., Lázaro-Perona F., Romero-Gómez M.P., Mingorance J., García-Rodríguez J. Ct values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load. *J. Infect.*, 2021, vol. 82, no. 3, pp. 414-451. doi:10.1016/j.jinf.2020.10.017.
9. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*, 2020, vol. 77, no. 2, pp. 186-197. doi:10.1111/his.14160.
10. Heinrich F., Sperhake J.P., Heinemann A. et al. Germany's first COVID-19 deceased: a 59-year-old man presenting with diffuse alveolar damage due to SARS-CoV-2 infection. *Virchows Arch*, 2020, vol. 477, pp. 335-339.
11. Hirschbühl K., Dintner S., Beer M. et al. Viral mapping in COVID-19 deceased in the Augsburg autopsy series of the first wave: A multiorgan and multimethodological approach. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 7, pp. e0254872. Published 2021 Jul 19. doi:10.1371/journal.pone.0254872.
12. Machado A., Salvador P., Oliveira P. et al. The impact of SARS-CoV-2 viral load on the mortality of hospitalized patients: a retrospective analysis. *Cureus*, 2021, vol. 13, no. 7, pp. e16540. doi:10.7759/cureus.16540.
13. Magleby R., Westblade L.F., Trzebucki A., Simon M.S., Rajan M., Park J. et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa851 [Epub ahead of print].
14. Massoth L.R., Desai N., Szabolcs A. et al. Comparison of RNA in situ hybridization and immunohistochemistry techniques for the detection and localization of SARS-CoV-2 in human tissues. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2021, vol. 45, no. 1, pp. 14-24. doi:10.1097/PAS.0000000000001563.

15. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 383, № 6. - P. 590-592. doi:10.1056/NEJMc2011400.
16. Pujadas E., Chaudhry F., McBride R., Richter F., Zhao S., Wajnberg A., Nadkarni G., Glicksberg B.S., Houldsworth J., Cordon-Cardo C. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 9. - P. e70.
17. Rao S.N., Manissero, D., Steele V.R., Pareja J. A narrative systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19 // *Infect. Dis. Ther.* - 2020. - Vol. 9. - P. 573-586. doi: 10.1007/s40121-020-00324-3.
18. Sauter J.L., Baine M.K., Butnor K.J. et al. Insights into pathogenesis of fatal COVID-19 pneumonia from histopathology with immunohistochemical and viral RNA studies // *Histopathology*. - 2020.
19. Schaller T., Hirschtbuhl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19 // *JAMA*. - 2020. - Vol. 323. - P. 2518-2520.
20. Schnuriger A., Perrier M., Marinho V. et al. Caution in interpretation of SARS-CoV-2 quantification based on RT-PCR cycle threshold value // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* - 2021. - Vol. 100, № 3. - P. 115366. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115366.
21. Sekulic M., Harper H., Nezami B.G. et al. Molecular Detection of SARS-CoV-2 Infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2020. - Vol. 154, № 2. - P. 190-200. doi:10.1093/ajcp/aqaa091.
22. Tian S., Xiong Y., Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies // *ModPathol.* - 2020. - Vol. 33, № 6. - P. 1007-1014. doi:10.1038/s41379-020-0536-x.
23. Trunfio M., Venuti F., Alladio F. et al. Diagnostic SARS-CoV-2 cycle threshold value predicts disease severity, survival, and six-month sequelae in COVID-19 symptomatic patients // *Viruses*. - 2021. - Vol. 13, № 2. - P. 281. Published 2021 Feb 11. doi:10.3390/v13020281.
24. WHO Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. Jan 17, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
25. Wong D.W.L., Klinkhammer B.M., Djurdjaj S. et al. Multisystemic cellular tropism of SARS-CoV-2 in autopsies of COVID-19 patients // *Cells*. - 2021. - Vol. 10, № 8. - P. 1900. Published 2021 Jul. 27. doi:10.3390/cells10081900.
26. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients // *Clin. Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 71, № 15. - P. 793-798. doi:10.1093/cid/ciaa345.
27. Yu X., Sun S., Shi Y., Wang H., Zhao R., Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression // *Crit. Care*. - 2020. - Vol. 24, № 1. - P. 170. Published 2020 Apr. 23. doi:10.1186/s13054-020-02893-8.
15. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, no. 6, pp. 590-592. doi:10.1056/NEJMc2011400.
16. Pujadas E., Chaudhry F., McBride R., Richter F., Zhao S., Wajnberg A., Nadkarni G., Glicksberg B.S., Houldsworth J., Cordon-Cardo C. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 9, pp. e70.
17. Rao S.N., Manissero, D., Steele V.R., Pareja J. A narrative systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect. Dis. Ther.*, 2020, vol. 9, pp. 573-586. doi: 10.1007/s40121-020-00324-3.
18. Sauter J.L., Baine M.K., Butnor K.J. et al. Insights into pathogenesis of fatal COVID-19 pneumonia from histopathology with immunohistochemical and viral RNA studies. *Histopathology*, 2020.
19. Schaller T., Hirschtbuhl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 323, pp. 2518-2520.
20. Schnuriger A., Perrier M., Marinho V. et al. Caution in interpretation of SARS-CoV-2 quantification based on RT-PCR cycle threshold value. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2021, vol. 100, no. 3, pp. 115366. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115366.
21. Sekulic M., Harper H., Nezami B.G. et al. Molecular Detection of SARS-CoV-2 Infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2020, vol. 154, no. 2, pp. 190-200. doi:10.1093/ajcp/aqaa091.
22. Tian S., Xiong Y., Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *ModPathol.*, 2020, vol. 33, no. 6, pp. 1007-1014. doi:10.1038/s41379-020-0536-x.
23. Trunfio M., Venuti F., Alladio F. et al. Diagnostic SARS-CoV-2 cycle threshold value predicts disease severity, survival, and six-month sequelae in COVID-19 symptomatic patients. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 281. Published 2021 Feb 11. doi:10.3390/v13020281.
24. WHO Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. Jan 17, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
25. Wong D.W.L., Klinkhammer B.M., Djurdjaj S. et al. Multisystemic cellular tropism of SARS-CoV-2 in autopsies of COVID-19 patients. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 8, pp. 1900. Published 2021 Jul. 27. doi:10.3390/cells10081900.
26. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 793-798. doi:10.1093/cid/ciaa345.
27. Yu X., Sun S., Shi Y., Wang H., Zhao R., Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 170. Published 2020 Apr. 23. doi:10.1186/s13054-020-02893-8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел.: +7 (495) 433-27-94.

Одилов Акмалжон Адхамжонович

ординатор кафедры патологической анатомии
медицинского института.
E-mail: a.odilov.tma@gmail.com

Волков Алексей Вадимович

доктор медицинских наук, доцент кафедры
патологической анатомии медицинского института.
E-mail: alex.volkoff@gmail.com

Бабиченко Игорь Иванович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой патологической анатомии медицинского
института.
E-mail: babichenko@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

RUDN University,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone: +7 (495) 433-27-94.

Akmalzhon A. Odilov

Resident Physician of Pathological Anatomy Department
of Medical Institute.
Email: a.odilov.tma@gmail.com

Aleksey V. Volkov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Pathological
Anatomy Department of Medical Institute.
Email: alex.volkoff@gmail.com

Igor I. Babichenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Pathological Anatomy Department of Medical
Institute.
Email: babichenko@list.ru

ФГБУ «Национальный исследовательский центр
гематологии» МЗ РФ,
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.
Тел.: +7 (495) 612-65-11.

Абдуллаев Адхамжон Одилович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
лаборатории молекулярной гематологии.
E-mail: adham_abdullaev@mail.ru

Судариков Андрей Борисович

доктор биологических наук,
заведующий лабораторией молекулярной гематологии.
E-mail: andrey@sudarikov.net

National Research Center of Hematology,
4, Novy Zykovskiy Drive,
Moscow, 125167.
Phone: +7 (495) 612-65-11.

Adkhamzhon O. Abdullaev

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Molecular Hematology Laboratory.
Email: adham_abdullaev@mail.ru

Andrey B. Sudarikov

Doctor of Biological Sciences,
Head of Molecular Hematology Laboratory.
Email: andrey@sudarikov.net

Поступила 10.09.2021

Submitted as of 10.09.2021



ПРОТУБВИТА

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО

Изониазид 100 мг + Пиразинамид 400 мг + Рифампицин 150 мг
+ Пиридоксина гидрохлорид 15 мг



Показания к применению

- ▶ туберкулёз легких и внелегочный туберкулёз – интенсивная фаза терапии (ограниченный очаговый и инфильтративный туберкулёз без распада) и фаза долечивания
- ▶ лепра
- ▶ профилактика туберкулёза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулёзом
- ▶ при выраженной туберкулиновой чувствительности
- ▶ при нарастании чувствительности к туберкулину
- ▶ при гиперэргической чувствительности к туберкулину

Способ применения и дозы

Внутри, за 30 минут до еды 1 раз в сутки.

Препарат дозируется по рифампицину 10 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток.

Срок годности

4 года.

РУ ЛСР -002412/10. Реклама.

Реклама

8 800 100-15-50
pharmasyntez.com



Опыт использования мобильного приложения для повышения приверженности к лечению больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

С. Н. ЖДАНОВА¹, О. Б. ОГАРКОВ¹, О. Г. КОШКИНА², Е. Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА³, Е. Я. МОИСЕЕВА², С. К. ХЕЙСЕЛЛ⁴

¹ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

²ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница», г. Иркутск, РФ

³ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск, РФ

⁴Университет Вирджинии, США, департамент инфекционных болезней и международного здравоохранения, Шарлоттсвилл, США

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обобщение опыта применения мобильной технологии для повышения приверженности к лечению пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и), являющихся потребителями психоактивных веществ.

Материалы и методы. Использовано приложение для смартфонов: с ежедневными запросами пациентов о настроении, уровне стресса и приеме препаратов; периодическими напоминаниями о посещениях амбулаторного приема; анонимными чатами с врачом-координатором и другими пациентами. Результаты лечения оценены в 1-й ($n = 54$) и 2-й ($n = 50$) группах, где соответственно использовалась и не использовалась эта технология.

Результаты исследования. Количество излеченных от туберкулеза пациентов не имело значимых различий в 1-й и 2-й группах (32/51 против 27/48; $\chi^2 = 0,61$, $p = 0,48$). Пациенты 2-й группы значимо чаще умирали в течение периода наблюдения (14/48 против 3/51; $\chi^2 = 7,86$, $p = 0,006$) на фоне прерывания антиретровирусной терапии (АРВТ) или полного отказа от нее. Увеличение количества CD4 к 6-му мес. наблюдения обнаружено в обеих группах, наиболее выраженное среди начавших АРВТ ($W = 6,0$, $p = 0,004$ – в 1-й группе и $W = 15,0$, $p = 0,004$ – во 2-й группе). Общее число больных с вирусной супрессией в 1-й группе стало больше, чем во 2-й группе (34/47 против 20/39; $\chi^2 = 4,05$, $p = 0,04$).

Заключение. Используемое мобильное приложение пригодно для сопровождения амбулаторного этапа ведения больных с ТБ/ВИЧ-и, его прямое влияние отразилось только на формировании приверженности к АРВТ и снижении числа летальных исходов.

Ключевые слова: мобильные технологии сопровождения больных, коинфекция ТБ/ВИЧ-и, эффективность лечения

Для цитирования: Жданова С. Н., Огарков О. Б., Кошкина О. Г., Зоркальцева Е. Ю., Моисеева Е. Я., Хейселл С. К. Опыт использования мобильного приложения для повышения приверженности к лечению больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 17-24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-17-24>

Experience of Using a Mobile App to Improve Adherence to Treatment in Patients with TB/HIV Coinfection

S. N. ZHDANOVA¹, O. B. OGARKOV¹, O. G. KOSHKINA², E. YU. ZORKALTSEVA³, E. YA. MOISEEVA², S. K. HEYSELL⁴

¹Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

²Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

⁴University of Virginia, USA, Division of Infectious Diseases and International Health, Charlottesville, USA

ABSTRACT

The objective of the study: to summarize experience of using a mobile technology to improve adherence in patients with tuberculosis and HIV infection (TB/HIV) who are psychoactive substance users.

Subjects and Methods. A smartphone app was used, it included daily patient inquiries about mood, stress levels, and medication intake; periodic reminders about outpatient appointments; and anonymous chats with the coordinating physician and other patients. Treatment results were evaluated in Group 1 ($n = 54$) and Group 2 ($n = 50$), where this technology was used and not used, respectively.

Results. The number of patients cured of tuberculosis was not significantly different between Groups 1 and 2 (32/51 vs. 27/48; $\chi^2 = 0.61$, $p = 0.48$). Patients from Group 2 died significantly more often during the follow-up period (14/48 vs. 3/51; $\chi^2 = 7.86$, $p = 0.006$) associated with antiretroviral therapy interruption or withdrawal. Increased CD4 count by 6 months of follow-up was found in both groups, most pronounced among those who started ART ($W = 6.0$, $p = 0.004$ – in Group 1 and $W = 15.0$, $p = 0.004$ – in Group 2). The total number of patients with viral suppression was greater in Group 1 than in Group 2 (34/47 vs. 20/39; $\chi^2 = 4.05$, $p = 0.04$).

Conclusion. The mobile app used is suitable for supporting the outpatient management of patients with TB/HIV coinfection but its direct impact was reflected only in the formation of ART adherence and lower number of deaths.

Key words: mobile patient-supporting technologies, TB/HIV coinfection, treatment efficacy

For citations: Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Koshkina O.G., Zorkaltseva E.Yu., Moiseeva E.Ya., Heyssel S.K. Experience of using a mobile app to improve adherence to treatment in patients with TB/HIV coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 17-24. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-17-24>

Для корреспонденции:

Жданова Светлана Николаевна
E-mail: svetnii73@gmail.com

Correspondence:

Svetlana N. Zhdanova
Email: svetnii73@gmail.com

Цифровые технологии мобильных электронных устройств все чаще становятся доступным инструментом для осуществления поддержки ориентированных на пациента программ по улучшению приверженности и достижению эффективных результатов лечения туберкулеза (ТБ) [16]. Современные мобильные программы сопровождения больных ТБ включают несколько подходов: короткие текстовые сообщения-напоминания о приеме противотуберкулезных препаратов (ПТП); видеорегистрация приема и электронный мониторинг принятых доз ПТП [7]. Наиболее эффективными являются приемы с использованием видеорегистрации и мониторинга принятых доз ПТП. Так, в исследованиях с применением видеорегистрации сообщалось о показателях завершения лечения, близких к исследованиям с непосредственным контролем приема (Н КП) ПТП [17, 18]. Получены данные о значимом увеличении вероятности излечения при использовании электронного мониторинга принятых доз ПТП [14] и снижении числа пропущенных доз ПТП по сравнению со стандартным лечением [3]. Важным условием проведения вышеописанных исследований был подбор участников – впервые выявленные больные с лекарственно-чувствительным ТБ [14] и/или пациенты, находившиеся в условиях НКП ПТП, и им была предложена альтернатива – дистанционный контроль химиотерапии (ХТ) [5, 9, 12, 13]. Однако исследования влияния мобильных технологий на эффективность лечения пациентов – потребителей психоактивных веществ при сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции, являющихся одной из самых сложных групп в отношении приверженности к лечению, немногочисленны, описаны лишь единичные работы, но в них обнадеживающие результаты [5, 9].

Аналитические обзоры исследований по применению технологий «коротких сообщений для пациентов» не установили их значимого влияния на завершение лечения при добавлении к НКП ПТП [4, 14, 15]. Этому противоречат данные метаанализов исследований подобного рода в отношении к антиретровирусной терапии (АРВТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией: выявлено положительное влияние двусторонних (запрос – ответ) сообщений на приверженность к лечению [8, 19]. Одно из возможных объяснений этого – двусторонний интерактивный контакт в виде сообщения-напоминания и ответа обеспечивает необходимый эффект поддержки у пациентов с ВИЧ, находящихся на самостоятельном лечении. В аналогичные условия поставлены и больные ТБ на амбулаторном этапе во многих российских регионах, где не практикуется НКП ПТП медицинским персоналом.

Цель исследования: обобщение опыта применения мобильной технологии для повышения приверженности к лечению пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и), являющихся потребителями психоактивных веществ.

Критерии включения в исследование: больные ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией 18 лет и старше, наличие в анамнезе данных об употреблении психоактивных веществ, нахождение пациента в стационаре при проведении интенсивной фазы ХТ ТБ. Исследование проводилось на базе Иркутской областной клинической туберкулезной больницы. В период с апреля 2018 г. по июль 2019 г. были сформированы группы для участия в исследовании: 1-я группа – 54 пациента, получавшие противотуберкулезное лечение и давшие согласие установить на свой смартфон специальное приложение или получить смартфон с предустановленным приложением; 2-я группа – 50 пациентов, получавшие противотуберкулезное лечение, которым не предлагалось использование мобильного приложения. Исходы ТБ оценивали через 24 мес. после включения в исследование.

Первичные результаты должны были определить работоспособность мобильного сопровождения в условиях медицинской организации и приемлемость использования приложения пациентами. Вторичные результаты – оценить сравнительную эффективность лечения ТБ и динамику индикаторных показателей ВИЧ-инфекции (вирусную нагрузку и уровень CD4-клеток) у пациентов обеих групп.

Специализированное приложение было разработано и адаптировано совместно с Университетом Вирджинии, США [6, 7, 10]. В приложение включены ежедневные двусторонние текстовые сообщения самоконтроля (настроения, стресса и приема ПТП и АРВТ) и напоминания о посещениях туберкулезной больницы и центра СПИДа на амбулаторном этапе лечения. Программное обеспечение также позволило сформировать анонимную онлайн-сеть пациентов-участников и осуществить возможность их интерактивного взаимодействия с медицинским персоналом туберкулезной больницы и центра СПИДа по согласованию даты/времени посещений и консультации специалистов. Пациенты получали информацию в своем аккаунте о результатах лучевых методов, анализов по вирусной нагрузке и уровню CD4-клеток, исследований мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ). В качестве связующего звена между пациентами и врачами в сети выступал врач-координатор.

Оценка эффективности лечения ТБ основывалась на следующих показателях: закрытие полостей распада, прекращение бактериовыделения, достижение клинического излечения к 24 мес. от начала основного курса ХТ. Динамику течения ВИЧ-инфекции определяли по уровням вирусной нагрузки и количеству CD4-клеток через каждые 3 мес. на стационарном этапе лечения ТБ и через 6 мес. после выписки из туберкулезной больницы. Сбор информации о потреблении психоактивных веществ проведен с помощью выкопировки данных

из медицинской документации и интервьюирования пациентов.

Статистическая обработка данных проведена в редакторе электронных таблиц MS Office 2007 Excel 2007 и с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows (версия 10.0). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Оценку на нормальность распределения проводили способом по Шапиро – Вилка. Количественные показатели представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [IQR]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Статистическая значимость различий качественных признаков оценена по критерию χ^2 ; количественных – по критерию Вилкоксона (W) для связанных выборок клинических параметров и критерию Манна – Уитни (U) – для несвязанных рядов данных.

Результаты исследования

Общая характеристика участников исследования. В исследовании приняли участие 104 больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (68 мужчин и 36 женщин) 22-59 лет, имеющих в анамнезе данные об употреблении психоактивных веществ. Употребление

алкоголя подтвердили 68,3% (71/104) пациентов. Среди них у 62,0% (44/71) было бытовое пьянство, а у 31,7% – регулярное употребление спиртного до состояния опьянения (27/71). Из 104 пациентов 69 (66,6%) употребляли ранее или на момент данного лечения инъекционные и неинъекционные наркотические вещества. Характеристика 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

Половина больных – 50,0% (57/104) – получали основной курс ХТ ТБ впервые. Остальные пациенты ранее получали неэффективные курсы ХТ: 27,9% (29/104) – по одному, 15,4% (13/104) – по два, 2,9% (3/104) – по три курса. На момент начала исследования 63,5% (66/104) пациентов были бактериовыделителями, 43,3% (45/104) – с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя. Среди впервые выявленных больных МЛУ и ШЛУ возбудителя была у 22,8% (13/57), а у пациентов с повторными курсами ХТ – у 66,7% (38/57). В сравниваемых группах значимых различий ни по одному из представленных в табл. 1 показателей не было.

У пациентов всей когорты длительность течения ВИЧ-инфекции от момента ее выявления составила в среднем 2,5 года (Me [0,6-8,7]) без значимых отличий по группам (критерий Манна – Уитни

Таблица 1. Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Table 1. Characteristics of patients from Groups 1 and 2

Показатели	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 50)	p
Пол, абс. (%):	Мужчины	32 (59,3)	0,247 ^a
	Женщины	22 (40,7)	
Возраст, Me [IQR]	37,5 [34-43]	37,0 [34-41]	0,525 ^b
Факторы риска низкой приверженности к лечению, n (%):			
потребление инъекционных и неинъекционных наркотических средств	37 (68,5)	32 (64,0)	0,780 ^a
бытовое пьянство	22 (40,7)	22 (44,0)	0,891 ^a
алкоголизм	12 (22,2)	15 (30,0)	0,497 ^a
Исходные показатели по ТБ, абс. (%):			
впервые выявленный ТБ	32 (59,3)	25 (50,0)	0,344 ^a
повторные курсы химиотерапии	22 (40,7)	25 (50,0)	0,344 ^a
бактериовыделение	37 (68,5)	29 (58,0)	0,266 ^a
МЛУ и ШЛУ МБТ	21 (38,9)	24 (48,0)	0,460 ^a
Исходные показатели по ВИЧ-инфекции			
длительность ВИЧ-и, Me [IQR]	2,7 [0,7-8,3]	1,7 [0,3-10,3]	0,594 ^b
в том числе до старта АРВТ, Me [IQR]	1,4 [0,2-8,8]	0,4 [0,3-10,1]	0,992 ^b
старт АРВТ в период исследования	16 (29,6)	20 (40,0)	0,366 ^a
Пациенты, начавшие АРВТ в период исследования*			
количество CD4, Me [IQR] клеток/мл	64 [48-300]	66 [17-102]	0,074 ^b
вирусная нагрузка, Me [IQR] копий/мл	2,1 × 10 ⁵ [0,11 × 10 ⁵ -5,8 × 10 ⁵]	4,2 × 10 ⁵ [1,2 × 10 ⁵ -8,1 × 10 ⁵]	0,146 ^b
Пациенты, начавшие АРВТ до начала исследования			
количество CD4, Me [IQR] клеток/мл	216 [90-430]	264 [135-465]	0,279 ^b
вирусная нагрузка, Me [IQR] копий/мл	226 [0-1 000]	215 [0-360]	0,711 ^b
пациенты с вирусной супрессией, n (%)	17 (31,5)	11 (22,0)	0,277 ^a

Примечание: а – по критерию χ^2 ; б – по критерию Манна – Уитни; * – в каждой из групп по 3 пациента отказались от старта АРВТ в туберкулезной больнице

U = 1,35, p = 0,594), 36,1% (36/104) больных узнали о ВИЧ-положительном статусе одновременно с выявлением ТБ к моменту включения в исследование. Старт АРВТ наиболее часто происходил через 1 год (Me [0,2-8,8]) после установления диагноза ВИЧ-инфекции. У трети пациентов (36,1%) начало АРВТ пришлось на время стационарного этапа лечения ТБ. Средние показатели CD4-клеток/мл и вирусной нагрузки в сравниваемых группах, стратифицированных по началу приема АРВТ относительно данного исследования, не имели значимых различий (табл. 1). Число пациентов с вирусной супрессией – подавлением репликации ВИЧ до уровня менее 200 копий/мл в результате терапии – на момент включения в исследование было только 28 (26,9%). Они находились на АРВТ в среднем более одного года – 1,1 [0,9-4,5].

Результаты динамического наблюдения приверженности ТБ/ВИЧ-и больных к лечению. Учитывая,

что 3 пациента из 1-й группы и 2 – из 2-й группы выбыли из-под наблюдения (выбыли из Иркутской области), эффективность лечения учтена у 51 и 48 пациентов соответственно.

Эффективным курс ХТ был признан у 64,7% (32/51) больных 1-й группы, использовавших мобильное приложение в качестве поддержки, получавших I-III режим ХТ [лекарственно-чувствительный ТБ – 76,7% (23/30)] или IV-V режим [лекарственно-устойчивый ТБ – 42,9% (9/21)]. Во 2-й группе эффективный курс был у 56,3% (27/48) пациентов: лекарственно-чувствительный ТБ – 62,5% (15/24) и МЛУ/ШЛУ-ТБ – 50,0% (12/24), что не отличается от результатов 1-й группы ($\chi^2 = 0,61, p = 0,43$). При этом зафиксировано, что пациенты 2-й группы значимо чаще умирали на этапе лечения ТБ и/или в течение 24 мес. наблюдения (14/48 против 3/51; $\chi^2 = 7,86, p = 0,006$) (табл. 2). К 24 мес. наблюдения в группах оставались еще пациенты, продолжающие лечение ТБ. Это были пациенты

Таблица 2. Эффективность лечения ТБ у больных 1-й и 2-й групп к 24 мес. лечения/наблюдения, абс. (%)

Table 2. Effectiveness of TB treatment in Group 1 and Group 2 patients in 24 months of treatment/follow-up, abs.(%)

Показатели	Лекарственно-чувствительный ТБ		Лекарственно-устойчивый ТБ	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Эффективный курс лечения	23 (76,6)	15 (62,5)	9 (42,9)	12 (50,0)
Продолжение лечения	0	0	12 (57,1)	4 (16,7)
Прерывание лечения	4 (13,3)	2 (8,3)	0	1
Смерть	3 (10,0)	7 (29,2)	0	7 (29,1)
Всего	30	24	21	24

со сменой режима терапии ХТ в связи с выявлением МЛУ/ШЛУ МБТ и/или проведением хирургического лечения, что отразилось на длительности основного курса лечения. Число пациентов, продолжающих без прерывания ХТ МЛУ/ШЛУ-ТБ, в 1-й группе было значимо больше, чем во 2-й группе ($\chi^2 = 4,92, p = 0,03$ с поправкой Йетса).

Активность приема АРВТ в сравниваемых группах отличалась (табл. 3). Пациенты 1-й группы на амбулаторном этапе лечения продолжали АРВТ без прерывания в 74,5% (38/51) случаев, во 2-й группе – в 50,0% (24/48) ($\chi^2 = 6,35, p = 0,01$). Это при-

вело к заметным сдвигам уровней CD4 и вирусной нагрузки.

В обеих группах у пациентов, начавших АРВТ на фоне основного курса ХТ ТБ в период данного исследования, отмечены выраженные изменения в уровнях вирусной нагрузки через 6 мес. после выписки из стационара (критерий Вилкоксона, W = 6,0, p = 0,004 – для 1-й группы и W = 4,0, p < 0,001 – для 2-й группы). Однако общее число больных с вирусной супрессией в 1-й группе было больше, чем во 2-й группе (34/47 против 20/39; $\chi^2 = 4,05, p = 0,04$),

Таблица 3. Приверженность к АРВТ через 6 мес. после выписки из туберкулезной больницы у пациентов 1-й и 2-й групп, абс. (%)

Table 3. Adherence to ART 6 months after discharge from TB hospital in patients of Groups 1 and 2, abs.(%)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Продолжают АРВТ без прерывания	38 (74,5)	24 (50,0)
Продолжают АРВТ, были перерывы	4 (7,8)	4 (8,3)
Прервали АРВТ	5 (9,8)	5 (10,4)
Смерть	3 (5,9)	14 (29,2)
Отказ от старта АРВТ	1 (2,0)	1 (2,1)
Всего	51	48

Таблица 4. Динамика вирусной нагрузки через 6 мес. после выписки из туберкулезной больницы у пациентов 1-й и 2-й групп, абс. (%)

Table 4. Changes in viral load 6 months after discharge from TB hospital in patients of Groups 1 and 2, abs.(%)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Вирусная супрессия достигнута	23 (48,9)	10 (25,6)
Стойкая супрессия	11 (23,4)	10 (25,6)
Прекращение супрессии	6 (12,8)	1 (2,6)
Супрессия не достигнута	7 (14,9)	18 (46,2)
Всего *	47	39

Примечание: * – число пациентов, у которых имелись результаты вирусной нагрузки в динамике

за счет пациентов, «стартовавших» в туберкулезном стационаре (табл. 4). При этом в 1-й группе больных, не достигших вирусной супрессии, было меньше, чем во 2-й группе (7/47 против 18/39; $\chi^2 = 8,64$, $p = 0,004$). Увеличение количества CD4 через 6 мес. после выписки также было значимо больше среди начавших АРВТ в стационаре ($W = 6,0$, $p = 0,004$ – для 1-й группы и $W = 15,0$, $p = 0,004$ – для 2-й группы).

Приемлемость приложения оценена по активности использования функций участниками. Ни разу не использовали мобильное приложение 10 пациентов. Остальные 44 пациента посещали приложение в среднем 1 раз в 2 дня в течение первых 2 мес. исследования: средние показатели (Me) количества ответов на ежедневные запросы приема препаратов, оценки настроения и уровня стресса составили 28, 31 и 30 соответственно. Ежедневно использовали приложение 61,4% (27/44) пациентов, 1 раз в 3-7 дней – 38,6% (17/44) пациентов. К 6-му мес. общее разделение на группы ежедневного и эпизодического использования сохранилось: 33,3% (9/27) пациентов с ежедневной активностью стали эпизодически входить в приложение и отвечать на запросы, 66,7% (18/27) – продолжили ежедневную частоту посещения и ответов на запросы. Число эпизодически использующих приложение лиц уменьшилось до 64,7% (11/17). Чат виртуального сообщества между пациентами был малоактивен: сообщения в большинстве случаев были обращены координатору. Среднее количество запусков приложений на одного участника составило 65 [29-140] за первые 2 мес. и 90 [1-218] – за последующие до окончания периода наблюдения. В целом со временем произошло снижение количества ответов на ежедневные запросы, но почти треть – 34,1% (15/44) – участников все еще использовали приложение после окончания 6 мес. мобильного сопровождения.

Лечение ТБ требует формирования и сохранения длительной приверженности к приему ПТП у пациентов. Субоптимальное соблюдение режима лечения ТБ является распространенным явлением в мире, несмотря на широкое распространение стратегий приема лекарств под непосредственным наблюдением [13]. Условия создания приверженности к лечению достаточно подробно исследованы, однако достигнут лишь незначительный прогресс по увеличению завершенных курсов ХТ путем снижения частоты нежелательных реакций на препараты или оптимизации продолжительности существующих схем ХТ [2, 20]. Во всем мире показатель успешности лечения МЛУ-ТБ составляет приблизительно 50%, примерно 1 из 7 пациентов с МЛУ-ТБ теряет для последующего наблюдения во время лечения [20]. Вместе с тем лечение ТБ под непосредственным наблюдением приема ПТП является ресурсоемким и сложным для реализации в амбулаторных условиях.

В настоящем исследовании эффективный курс лечения лекарственно-чувствительного ТБ среди больных с ВИЧ-инфекцией, имевших зависимость

от психоактивных веществ, достигнут у 70,4% пациентов (без значимых отличий в 1-й и 2-й группах), что сравнимо с общероссийскими показателями [1]. Поскольку часть больных продолжали лечение после 24 мес. наблюдения с положительной динамикой, оценить исходы МЛУ ТБ у них было невозможно. Тем не менее отмечен факт сохранения приверженности к лечению в группе пациентов, использующих мобильное приложение.

В этом исследовании выявлена высокая частота летальных случаев, которая превышала более чем в 3 раза общие федеральные показатели [1]. Доля летальных исходов на этапе лечения лекарственно-чувствительного ТБ в общей когорте составила 18,5%, при терапии МЛУ-ТБ – 15,6%. Низкое содержание CD4 (менее 50 клеток/мл) отмечено у всех умерших, что послужило основанием для установления основной причины смерти «ВИЧ-инфекция», за исключением одного случая в 1-й группе (дорожно-транспортное происшествие). При этом число летальных случаев во 2-й группе было значимо больше. Такая ситуация сложилась в связи с разнонаправленными трендами в 1-й и 2-й группах по формированию приверженности к лечению ВИЧ-инфекции. Значимо большее увеличение числа пациентов с вирусной супрессией в 1-й группе произошло как за счет пациентов, начавших АРВТ в туберкулезной больнице, так и за счет пациентов, продолживших без перерыва ранее начатую АРВТ.

Сложность факторов, влияющих на приверженность к лечению, предполагает многоплановый подход к управлению лечением и ТБ, и ВИЧ-инфекции. Применения только текстовых напоминаний с самоотчетами пациентов недостаточно для формирования приверженности к лечению ТБ по сравнению с более объективными мерами, такими как электронный мониторинг [11]. Это было показано и в настоящем исследовании. Двухнаправленные сообщения-напоминания о приеме препаратов и вопросов самооценки оказались приемлемыми только в первые 2 мес. использования мобильного приложения для большей части респондентов в изучаемой группе.

Важную роль сыграл раздел работы в мобильном приложении, реализацию которого обеспечивал координатор. Именно интерактивное взаимодействие с координатором проекта способствовало становлению группы активных пользователей приложения. Коммуникация через чат дала возможность укрепить отношения пациентов, активно использующих приложение, с медицинским персоналом и способствовала реализации оказания помощи (посещение амбулаторного приема, выполнение диагностических процедур, получение ПТП) и соблюдению режима лечения.

Закключение

Анализ результатов оценки многопланового мобильного сопровождения больных ТБ/ВИЧ-и –

потребителей психоактивных веществ показывает, что осуществленная программа поддержки с использованием мобильного приложения является выполнимой и приемлемой для амбулаторного звена фтизиатрической службы при наличии координатора, обеспечивающего интерактивную двустороннюю связь между пациентами и медицинским персоналом. Специализированное мобильное

приложение для больных ТБ/ВИЧ-и является ресурсом для сохранения их под медицинским наблюдением и помогает в координации оказания медицинской помощи. Его прямое влияние отразилось на формировании приверженности к АРВТ, а через это способствовало снижению летальных исходов и отрывов от лечения коинфекции ТБ/ВИЧ-и.

Работа выполнена в рамках федеральной бюджетной темы № 0542-2019-0019

This research was performed within the framework of Federal Budget Project № 0542-2019-0019

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. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 81 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: издание второе. – М.-Тверь: ООО Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
3. An evaluation of traditional directly observed therapy (DOT) and electronic DOT for TB treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03266003>.
4. Bediang G., Stoll B., Elia N. et al. SMS reminders to improve tuberculosis cure in developing countries (TB-SMS Cameroon): a protocol of a randomised control study // *Trials*. – 2014. – № 15. – P. 35.
5. Chuck C., Robinson E., Macaraig M. et al. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – № 20. – P. 588-593.
6. Dillingham R., Ingersoll K., Flickinger T. E., Waldman A. L., Grabowski M., Laurence C., Wispelwey E., Reynolds G., Conaway M., Cohn W. F. Positive links: a mobile health intervention for retention in HIV care and clinical outcomes with 12-month follow-up // *AIDS Patient Care STDs*. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 241-250. doi: 10.1089/apc.2017.0303.
7. Falzon D., Timimi H., Kurosinski P. et al. Digital health for the end TB strategy: developing priority products and making them work // *Eur. Respir. J.* – 2016. – № 48. – P. 29-45.
8. Finitis D. J., Pellowski J. A., Johnson B. T. Text message intervention designs to promote adherence to antiretroviral therapy (ART): a meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS one*. – 2014. – № 9. – P. e88166.
9. Garfein R., Collins K., Munoz F. et al. Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: a binational pilot study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – № 19. – P. 1057-1064.
10. Ingersoll K. S., Dillingham R. A., Hettema J. E., Conaway M., Freeman J., Reynolds G., Hosseinbor S. Pilot RCT of bidirectional text messaging for ART adherence among nonurban substance users with HIV // *Health Psychol.* – 2015. – № 34. – P. 1305-1315.
11. Iribarren S., Beck S., Pearce P. F., Chirico C., Etchevarria M., Cardinale D., Rubinstein F. Text TB: a mixed method pilot study evaluating acceptance, feasibility, and exploring initial efficacy of a text messaging intervention to support TB treatment adherence // *Tuberc. Res. Treat.* – 2013. – № 349394.
12. Karumbi J., Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 29. – CD000343.
13. Kunawararak P., Pongpanich S., Chantawong S., Pokaew P., Traisathit P., Srithanaviboonchai K., Plipat T. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2011. – Vol. 42, № 6. – P. 1444-1451.
14. Liu X., Lewis J. J., Zhang H. et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial // *PLoS Med.* – 2015. – Vol. 12, № 9. – P. e1001876.
1. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. Edited by S.A. Sterlikov, Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2018, 81 p.
2. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vzbuditeleya, izdaniye vtoroye*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance. 2nd Edition]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
3. An evaluation of traditional directly observed therapy (DOT) and electronic DOT for TB treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03266003>.
4. Bediang G., Stoll B., Elia N. et al. SMS reminders to improve tuberculosis cure in developing countries (TB-SMS Cameroon): a protocol of a randomised control study. *Trials*, 2014, no. 15, pp. 35.
5. Chuck C., Robinson E., Macaraig M. et al. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, no. 20, pp. 588-593.
6. Dillingham R., Ingersoll K., Flickinger T.E., Waldman A.L., Grabowski M., Laurence C., Wispelwey E., Reynolds G., Conaway M., Cohn W.F. Positive links: a mobile health intervention for retention in HIV care and clinical outcomes with 12-month follow-up. *AIDS Patient Care STDs*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 241-250. doi: 10.1089/apc.2017.0303.
7. Falzon D., Timimi H., Kurosinski P. et al. Digital health for the end TB strategy: developing priority products and making them work. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 48, pp. 29-45.
8. Finitis D.J., Pellowski J.A., Johnson B.T. Text message intervention designs to promote adherence to antiretroviral therapy (ART): a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one*, 2014, no. 9, pp. e88166.
9. Garfein R., Collins K., Munoz F. et al. Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: a binational pilot study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, no. 19, pp. 1057-1064.
10. Ingersoll K.S., Dillingham R.A., Hettema J.E., Conaway M., Freeman J., Reynolds G., Hosseinbor S. Pilot RCT of bidirectional text messaging for ART adherence among nonurban substance users with HIV. *Health Psychol.*, 2015, no. 34, pp. 1305-1315.
11. Iribarren S., Beck S., Pearce P.F., Chirico C., Etchevarria M., Cardinale D., Rubinstein F. Text TB: a mixed method pilot study evaluating acceptance, feasibility, and exploring initial efficacy of a text messaging intervention to support TB treatment adherence. *Tuberc. Res. Treat.*, 2013, no. 349394.
12. Karumbi J., Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, no. 29, CD000343.
13. Kunawararak P., Pongpanich S., Chantawong S., Pokaew P., Traisathit P., Srithanaviboonchai K., Plipat T. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2011, vol. 42, no. 6, pp. 1444-1451.
14. Liu X., Lewis J.J., Zhang H. et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med.*, 2015, vol. 12, no. 9, pp. e1001876.

15. Mohammed S., Glennerster R., Khan A. J. Impact of a daily SMS medication reminder system on tuberculosis treatment outcomes: a randomized controlled trial // *PloS one*. – 2016. – № 11. – P. e0162944.
16. Ngwatu B. K., Nsengiyumva N. P., Oxlade O. et al. The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review // *Eur. Respir. J.* – 2018. – № 51. – P. 1701596.
17. Sinkou H., Hurevich H., Rusovich V. et al. Video-observed treatment for tuberculosis patients in Belarus: findings from the first programmatic experience // *Eur. Respir. J.* – 2017. – № 49. – P. 1602049.
18. Story A., Garfein R. S., Hayward A. et al. Monitoring therapy compliance of tuberculosis patients by using video-enabled electronic devices // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – № 22. – P. 538-540.
19. Wald D. S., Butt S., Bestwick J. P. One-wayversustwo-way text messaging on improving medication adherence: metaanalysis of randomized trials // *Am. J. Med.* – 2015. – № 128. – P. 1139.
20. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>.
15. Mohammed S., Glennerster R., Khan A.J. Impact of a daily SMS medication reminder system on tuberculosis treatment outcomes: a randomized controlled trial. *PloS one*, 2016, no. 11, pp. e0162944.
16. Ngwatu B.K., Nsengiyumva N.P., Oxlade O. et al. The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review. *Eur. Respir. J.*, 2018, no. 51, pp. 1701596.
17. Sinkou H., Hurevich H., Rusovich V. et al. Video-observed treatment for tuberculosis patients in Belarus: findings from the first programmatic experience. *Eur. Respir. J.*, 2017, no. 49, pp. 1602049.
18. Story A., Garfein R.S., Hayward A. et al. Monitoring therapy compliance of tuberculosis patients by using video-enabled electronic devices. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, no. 22, pp. 538-540.
19. Wald D.S., Butt S., Bestwick J.P. One-wayversustwo-way text messaging on improving medication adherence: metaanalysis of randomized trials. *Am. J. Med.*, 2015, no. 128, pp. 1139.
20. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.
Тел.: 8 (3952) 20-76-36.

Жданова Светлана Николаевна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: svetnii73@gmail.com

Огарков Олег Борисович

доктор медицинских наук,
заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии.
E-mail: obogarkov@gmail.com

ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»,
664047, г. Иркутск, ул. Терешковой, д. 59.
Тел.: 8 (3952) 26-50-50.

Кошкина Ольга Геннадьевна

заместитель главного врача
по амбулаторно-поликлинической работе.
E-mail: koshkina.1974@mail.ru

Моисеева Елена Яковлевна

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: andrew959@mail.ru

Зоркальцева Елена Юльевна

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней.
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100.
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Center of Family Health and Reproduction Problems,
16, Timiryazeva St.,
Irkutsk, 664003.
Phone: +7 (3952) 20-76-36.

Svetlana N. Zhdanova

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
Email: svetnii73@gmail.com

Oleg B. Ogarkov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Epidemiology and Microbiology Department.
Email: obogarkov@gmail.com

Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
59, Tereshkova St.,
Irkutsk, 664047.
Phone: +7 (3952) 26-50-50.

Olga G. Koshkina

Deputy Head Doctor
on Out-Patient and Polyclinic Activities.
Email: koshkina.1974@mail.ru

Elena Ya. Moiseeva

Deputy Chief Physician for Medical Activities.
Email: andrew959@mail.ru

Elena Yu. Zorkaltseva

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology and Infectious Diseases Department.
100, Yubileyny R.D.,
Irkutsk, 664049.
Email: zorkaltsewa@mail.ru

Хейселл К. Скотт

Университет Вирджинии, департамент инфекционных
болезней и международного здравоохранения,
доктор медицинских наук, профессор.

Шарлотсвилль,
Криспел Драйв, 345,
22908, Штат Вирджиния, США.
Тел.: +1 434-982-1688.
E-mail: skh8r@virginia.edu

Scott K. Heysell

University of Virginia,
Division of Infectious Diseases
and International Health,
MD, Professor.

345 Crispel Drive,
Charlottesville, VA 22908, USA.
Phone: +1 434-982-1688.
Email: skh8r@virginia.edu

Поступила 2.12.2020

Submitted as of 2.12.2020

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



3

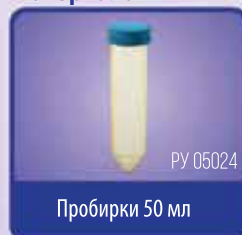
Обработка диагностического материала



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



Машинное обучение в прогнозировании рецидивов у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

А. С. АЛЛИЛУЕВ^{1,2}, О. В. ФИЛИНЮК¹, Е. Е. ШНАЙДЕР³, С. В. АКСЕНОВ^{1,3,4}

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

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

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, РФ

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможность применения алгоритмов машинного обучения в прогнозировании рецидива у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-эпидемиологических, возрастно-половых, социальных, медико-биологических параметров и особенностей химиотерапии у 346 излеченных пациентов с МЛУ-ТБ. При построении моделей прогнозирования использовались инструменты библиотеки scikit-learn Version 0.24.2 в интерактивной облачной среде работы с программным кодом Google Colaboratory.

Результаты. Анализ характеристик моделей прогнозирования рецидивов у излеченных больных МЛУ-ТБ с помощью алгоритмов машинного обучения, включающих дерево решений, случайный лес, градиентный бустинг и логистическую регрессию, с использованием К-блочной стратифицированной проверки, выявил высокую чувствительность ($0,74 \pm 0,167$; $0,91 \pm 0,17$; $0,91 \pm 0,14$; $0,91 \pm 0,16$ соответственно) и специфичность ($0,97 \pm 0,03$; $0,98 \pm 0,02$; $0,98 \pm 0,02$; $0,98 \pm 0,02$ соответственно). Установлены пять основных предикторов развития рецидивов у излеченных больных МЛУ-ТБ: неоднократные курсы химиотерапии; длительность стажа туберкулеза; деструктивный процесс в легких; общий срок лечения менее 22 мес. и использование в схеме химиотерапии менее пяти эффективных противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез, машинное обучение, множественная лекарственная устойчивость, рецидив, факторы риска, прогноз

Для цитирования: Аллилуев А. С., Филинчук О. В., Шнайдер Е. Е., Аксенов С. В. Машинное обучение в прогнозировании рецидивов у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 27-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-27-34>

Machine Learning for Prediction of Relapses in Multiple Drug Resistant Tuberculosis Patients

A. S. ALLILUEV^{1,2}, O. V. FILINYUK¹, E. E. SHNAYDER³, S. V. AKSENOV^{1,3,4}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

³Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

⁴National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the possibility of using machine learning algorithms for prediction of relapses in multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) patients.

Subjects and Methods. Clinical, epidemiological, gender, sex, social, biomedical parameters and chemotherapy parameters were analyzed in 346 cured MDR TB patients. The tools of the scikit-learn library, Version 0.24.2 in the Google Colaboratory interactive cloud environment were used to build forecasting models.

Results. Analysis of the characteristics of relapse prediction models in cured MDR TB patients using machine learning algorithms including decision tree, random forest, gradient boosting, and logistic regression using K-block stratified validation revealed high sensitivity (0.74 ± 0.167 ; 0.91 ± 0.17 ; 0.91 ± 0.14 ; 0.91 ± 0.16 , respectively) and specificity (0.97 ± 0.03 ; 0.98 ± 0.02 ; 0.98 ± 0.02 ; 0.98 ± 0.02 , respectively).

Five main predictors of relapse in cured MDR-TB patients were identified: repeated courses of chemotherapy; length of history of tuberculosis; destructive process in the lungs; total duration of treatment less than 22 months; and use of less than five effective anti-TB drugs in the regimen of chemotherapy.

Key words: tuberculosis, machine learning, multiple drug resistance, relapse, risk factors, forecast

For citations: Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnayder E.E., Aksenov S.V. Machine learning for prediction of relapses in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 27-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-27-34>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Aleksandr S. Alliluev
Email: alliluev233@gmail.com

По данным информационного бюллетеня Всемирной организации здравоохранения, в Европе каждый пятый случай туберкулеза (ТБ) – это туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), в РФ – каждый третий [11, 15].

При этом, несмотря на доступность противотуберкулезных препаратов (ПТП), результаты лечения в РФ остаются неоптимальными. Сегодня показатели эффективного лечения больных с МЛУ-ТБ составляют только 57% случаев в мире, в РФ –

55% [11]. Эффективное излечение МЛУ-ТБ не гарантирует, что через некоторое время не возникнет рецидив заболевания. За последние несколько лет все больше исследований показывают, что рецидивы МЛУ-ТБ нередки и зарегистрированные показатели рецидивов во всем мире варьируют от 2,5 до 8,5% при сроке наблюдения до 8 лет [12, 13]. Ведение пациентов с рецидивом МЛУ-ТБ представляет собой сложную задачу в связи с тем, что является длительным, осложняется побочными реакциями на принимаемые лекарственные препараты, дорогостоящим по сравнению с лечением лекарственно-чувствительного ТБ [7]. В связи с этим важно знать особенности, связанные с рецидивом МЛУ-ТБ, и факторы, позволяющие предсказать, какие пациенты имеют наибольший риск реактивации заболевания.

Одновременный прогресс в области инфраструктуры информационных технологий и роста мощности компьютеров позволяет сегодня анализировать любые наборы биомедицинских данных для решения задач здравоохранения, используя современные методы анализа, такие как методы машинного обучения (МО) [9]. Эти методы могут обнаруживать и идентифицировать внутренние закономерности и взаимосвязи из сложных и многочисленных наборов данных. В то же время они обладают эффективной прогнозирующей способностью и могут применяться для создания стандартных моделей принятия клинических решений [5]. В итоге методы МО стали популярным инструментом для медицинских исследователей во всем мире. Уже есть исследования, где их использовали в прогнозировании и диагностике ТБ, а также в предсказании исходов заболевания [6].

Цель исследования: оценить возможность применения алгоритмов МО в прогнозировании рецидива у больных МЛУ-ТБ.

Материалы и методы

В исследовании проведен анализ данных 346 пациентов с МЛУ-ТБ, которые находились на лечении в Томском фтизиопульмонологическом медицинском центре в период с 01.01.2009 г. по 31.12.2011 г. и были эффективно излечены. Критериями включения в исследование явились: возраст более 18 лет; наличие излеченного ТБ органов дыхания с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ); наличие микробиологического подтверждения устойчивости МБТ минимум к изониазиду и рифампицину (методами посева на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена). Критерии исключения: срок наблюдения после излечения менее 5 лет.

Сформировано две группы пациентов: группа 1 – пациенты, у которых наступил рецидив заболевания во время срока наблюдения (35 пациентов), группа 2 – пациенты с отсутствием рецидива МЛУ ТБ в срок наблюдения после излечения (311 пациентов).

Срок наблюдения для всех пациентов составил не менее 5 лет.

Создана исследовательская база с обезличенными данными пациентов со смешанными признаками – количественными и качественными. Анализировались клиничко-эпидемиологические, социальные, лабораторные, рентгеновские данные пациентов, а также схемы химиотерапии, изменения в лечении при появлении амплификации, приверженность пациентов лечению.

Выделение факторов риска рецидива МЛУ-ТБ для создания прогностических моделей на основе алгоритмов МО начиналось с подготовки данных. Выбирались метрики, подбирались алгоритмы и определялись их гиперпараметры, с помощью которых оптимизировалась их работа. Первоначальный этап работы состоял из очистки данных, при котором из выборки удалялись выбросы – значения, сильно выбивающиеся из общего тренда или распределения. Далее проводились нормализация и стандартизация для численных данных, кодирование для категориальных данных. Данный этап был необходим, так как большинство алгоритмов МО способно работать только с числовыми данными. Изначально было выбрано 106 признаков (исключены дублирующие и несущественные, например гражданство), в итоге в анализ включено 85 признаков.

Когда данные были обработаны, их делили на две группы: целевой признак – рецидив/нет рецидива; признаки, которые будут обрабатываться алгоритмами МО для прогнозирования целевого признака.

Для построения классифицирующих моделей выбраны следующие методы: дерево решений, случайный лес, XGBoost (градиентный бустинг) и логистическая регрессия. При построении моделей использовались инструменты библиотеки scikit-learn Version 0.24.2 в интерактивной облачной среде работы с программным кодом Google Colaboratory.

К достоинствам метода дерева решений можно отнести простоту в применении и интерпретации, что является важным для врачей-клиницистов, а также возможность обработки любых (непрерывных и категориальных) признаков и быстрой оценки их значимости. Важность признака при использовании этого подхода определяется на основе изменения доли неоднородности в результате расщепления признакового пространства при использовании правила, ассоциированного с этим признаком [1].

Модель случайного леса представляет собой ансамбль оценщиков, которыми являются деревья решений. Каждый из оценщиков настроен на наборе тренировочных образцов, выбранных случайным образом с возвратом из первоначальной выборки [10]. Предполагается, что использование серии деревьев с разными параметрами делает модель более устойчивой к так называемым шумам, которые могут повлиять на правила, получаемые в случае построения классификатора только одним деревом.

Важность признаков для модели случайного леса выражается как усредненное уменьшение неоднородности, вычисленное из всех оценщиков в лесе.

Алгоритм XGBoost представляет собой также ансамбль методов деревьев, но использующий принцип бустинга слабых учеников при помощи архитектуры градиентного спуска. Многие современные практические приложения и исследования в здравоохранении используют этот подход для решения диагностических задач [2, 3]. Для оценки важности признаков чаще используются подходы, основанные на уменьшении неоднородности, как и в предыдущем алгоритме, а также путем вычисления значаний Шепли [4].

Логистическая регрессия является популярным и неоднократно испытанным инструментом бинарной классификации для исследований в здравоохранении. Из-за того, что алгоритм использует только числовые данные, их переводят в категориальные признаки путем прямого кодирования или заданием правил в случае порядковых категорий. При приведении признаков к единой шкале оценивается значимость каждого из признаков, как значение веса, ассоциированное с ним в уравнении регрессии [14]. Для объяснения важности влияния признака на прогноз рецидива имеет также знак, стоящий перед коэффициентом w_i в уравнении регрессии:

$$f(\text{Рецидив}|(x_1, x_2, \dots, x_n)) = \frac{1}{1 + \exp -(\sum_{i=1}^n w_i x_i)},$$

где $f(\text{Рецидив}|(x_1, x_2, \dots, x_n))$ – вероятность прогноза рецидива для пациента, с предикторами $(x_1, x_2, \dots, x_n)$, x_i – значение i -го предиктора исследуемого пациента. При этом отрицательные коэффициенты w_i связаны с признаками x_i , повышающими вероятность рецидивов, а положительные – уменьшающие.

Для расчета важности для моделей, использующих деревья, применяется анализ на основе целевой функции прироста информации при каждом расщеплении:

$$IG(D_p, f) = I(D_p) - \sum_{i=1}^m \frac{N_j}{N_p} I(D_j),$$

где f – признак, использующийся для расщепления признакового пространства, D_p и D_j – набор данных родительского и j -го дочернего узла соответственно, $I(D_p)$ – мера неоднородности в узле p , N_j и N_p – число образцов в родительском и j -м дочернем узле соответственно, $m = 2$ – число регионов, полученных при расщеплении.

Чувствительность и специфичность моделей классификаторов оценивались при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

В первом эксперименте вся выборка была поделена в отношении 70 и 30% с сохранением баланса классов для обучающего и тестового набора соответственно. Данные из тестовой выборки не участвовали в процессе обучения. Это необходимо для валидации полученных моделей и исключения случая переобучения, т. е. ситуации, когда модель хорошо описывает данные из обучающей выборки, но плохо применима для тестовых данных.

Гиперпараметры каждого из используемых алгоритмов отобраны с помощью сеточного поиска на наборе значений, приведенных в табл. 1.

Для расчета степени неоднородности методом сеточного поиска выбрана мера неоднородности – энтропия, используемая для оценки важности признаков

$$I_H = -\sum_{i=1}^c p(i|t) \log_2 p(i|t),$$

где $p(i|t)$ – доля образцов, которая принадлежит классу i для узла t , $c=2$ – количество классов («рецидив», «нет рецидива»).

По итогам первого эксперимента получены следующие значения метрик качества моделей для каждого из алгоритмов МО: чувствительность 0,73; 0,55; 0,64 и 0,57, специфичность 0,97; 1,0; 1,0; 0,98 для моделей дерева решений, случайного леса, XGBoost и логистической регрессии соответственно.

Необходимо отметить, что все деревья методик МО строятся независимо друг от друга по следующей процедуре: генерируется случайная подвыборка с повторением размером n из обучающей выборки; строится решающее дерево, классифицирующее параметры данной подвыборки, причем в ходе создания очередного узла дерева будет выбираться признак, на основе которого производится разбиение, не из всех M признаков, а лишь из m случайно выбранных; дерево строится до полного исчерпания подвыборки и не подвергается процедуре прунинга (англ. pruning – отсечение ветвей).

Таким образом, на рис. 1 представлено дерево решения, выбранное первым алгоритмом, который использовался в исследовании для установки факторов рисков развития рецидива, обладающих конечным вариантом развития течения заболевания у больных МЛУ-ТБ.

Дерево иллюстрирует ситуацию, когда имеют место наличие у пациентов несколько последовательных признаков, сопряженных с рецидивом МЛУ-ТБ, причем последующие решения включения признака в прогнозную модель основываются на результатах предыдущих. Дерево решений, представленное на рис. 1, изображено в виде графа, вершина – частные признаки, а ветви дерева – различные характеристики пациента, которые могут иметь место в определенном частном состоянии. Каждой ветви присваиваются различные число-

Таблица 1. Гиперпараметры классификаторов, выбранные с помощью сеточного поиска
Table 1. Hyperparameters of classifiers selected with grid search

Классификатор	Гиперпараметр: значения, использованные при анализе	Выбранное значение
Дерево решений	Критерий расщепления: энтропия, коэффициент Джини	Энтропия
	Максимальная глубина дерева: 3-10	6
	Пороговое значение критерия расщепления для разделения данных в узле: 0,3; 0,2; 0,1	0,2
Случайный лес	Количество оценщиков: 5-19	13
	Критерий расщепления: энтропия, коэффициент Джини	Энтропия
	Минимальное количество примеров в узле для расщепления: 2-6	2
	Максимальная глубина одного дерева в модели: 3-10, не ограничена	Не ограничена
XGBoost	Алгоритм бустинга: gbtree – настройка на основе слабых учеников, gblinear – настройка с использованием линейной регрессии с L1- и L2-сжатием, dart – метод обучения с использованием прореживания	gbtree – настройка на основе слабых учеников
	Уменьшение размера шага η : 0,1; 0,3; 0,5; 0,7	0,1
	Количество деревьев градиентного бустинга: 5-19	11
	Коэффициент L2-регуляризации λ : 0,01; 0,1; 0,0; 1,0; 10,0	1,0
Логистическая регрессия	Коэффициент L1-регуляризации α : 0,01; 0,1; 0,0; 1,0; 10,0	0,0
	Максимальная глубина дерева: 3-10	3
	Инверсия коэффициента регуляризации C: 0,001; 0,01; 0,1; 1,0; 100,0; 1000,0	1,0
	Функция штрафа: L1-регуляризация, L2-регуляризация, ElasticNet	L2-регуляризация
	Алгоритм оптимизации: алгоритм Ньютона – сопряженных градиентов, алгоритм BFGS с ограниченной памятью, LIBLINEAR оценка линейной комбинации признаков	алгоритм BFGS с ограниченной памятью

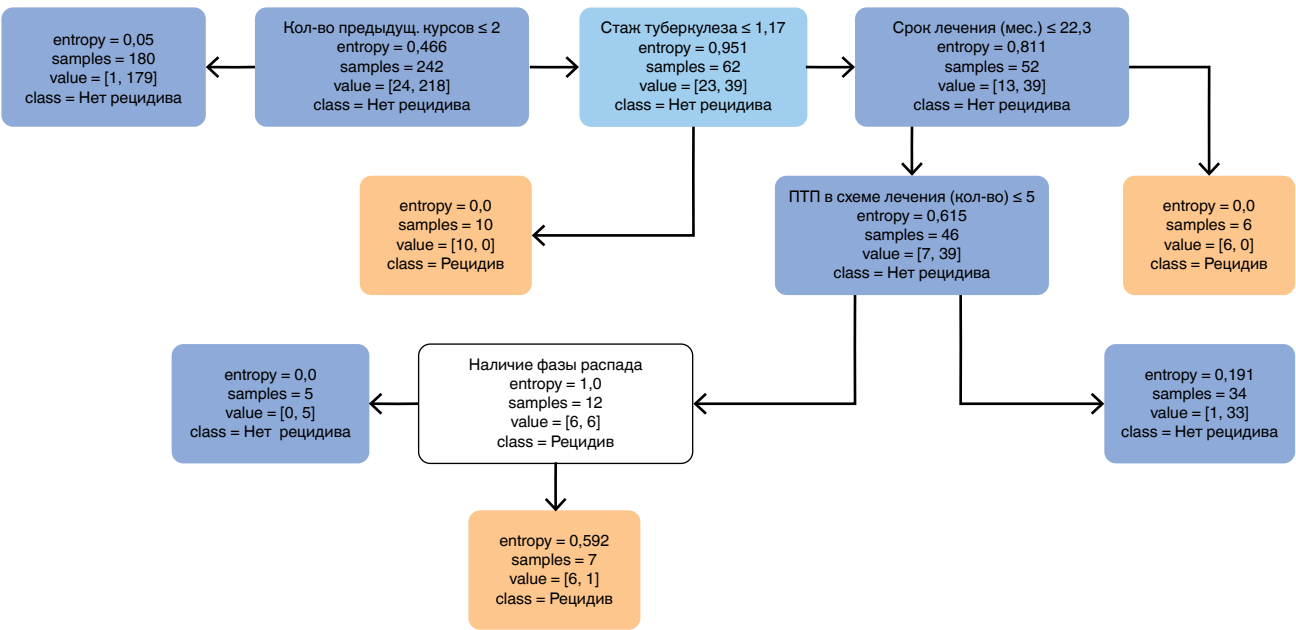


Рис. 1. Дерево решений прогнозирования рецидива МЛУ-ТБ. Entropy – степень неоднородности узла, samples – количество образцов в узле, value – список количества примеров, принадлежащих предсказываемым классам (первое значение – количество пациентов с рецидивом в узле, второе значение – количество пациентов без рецидива), class – предсказанный класс

Fig. 1. MDR TB relapse prediction decision tree. Entropy – degree of node heterogeneity, samples – number of samples in the node, value – list of the number of samples belonging to the predicted classes (the first value is the number of patients with recurrence in the node, the second value is the number of patients without recurrence), class – predicted class

вые характеристики признака с указанием степени неоднородности распределения признака в ветви дерева (entropy), количества примеров, принадлежащих предсказываемым классам (количество

пациентов с рецидивом или без рецидива в ветви дерева – value), и непосредственно прогнозируемого состояния (class). Причем числовое значение entropy указывает на оценку важности признаков.

Представленная модель прогноза рецидива у больных МЛУ-ТБ интерпретируется следующим образом. Лица, имеющие в анамнезе ТБ чуть более года (случаи впервые выявленного МЛУ-ТБ), а также случаи повторного лечения, но не более двух эффективных курсов химиотерапии ТБ, не имеют рецидива МЛУ-ТБ как минимум в течение 5 лет наблюдения. Однако если у пациентов наблюдались неоднократные курсы химиотерапии (два и более), диагностирован деструктивный ТБ, общий срок лечения не достигал 22,3 мес., а в схеме химиотерапии присутствовало менее 5 ПТП, рецидив заболевания более вероятен.

Необходимо отметить, что, как правило, в случае алгоритмов, использующих деревья, для построения классифицирующей модели включаются не все признаки, имеющиеся в тестирующем наборе, а только те, которые получаются в правилах расщепления признакового пространства для получения однородных областей. Таким образом, существует значительная часть признаков, не попадающих в правила, формирующие деревья, и их информативность по критерию прироста информации в модели равна нулю. В представленном исследовании определены 20 неинформативных признаков. Их анализ показал, что в основном они связаны с лекарственной устойчивостью МБТ к тому или иному ПТП при впервые установленной МЛУ возбудителя (канамицин, амикацин, капреомицин, этамбутол, пипразинамид, ПАСК), а значит, применяемой первоначальной схемой химиотерапии по 4-му режиму. Кроме того, классификатор не выявил глубинной связи между рецидивом МЛУ-ТБ и коморбидностью у пациентов в виде язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, а также зависимости от употребления психоактивных веществ и табакокурения.

Путем исключения данных признаков из исходного набора получена информативная база, которая использовалась повторно в исследовании при настройке модели логистической регрессии при тех же параметрах, определенных сеточным поиском. В результате значение чувствительности в данном алгоритме увеличилось до 0,73, а значение специфичности осталось прежним.

Во втором эксперименте для демонстрации надежности выявленных прогностических моделей использована стратифицированная К-блочная перекрестная проверка для каждого метода МО, включенного в исследование [8]. Всего исследуемый набор данных поделен на 5 блоков, используемых при построении набора классификаторов. Для моделей, использующих деревья решений, снова использован полный набор признаков, а для логистической регрессии – набор информативных критериев, выбранный ранее в первом эксперименте.

Полученные оценки информативности признаков, специфичности, чувствительности и площади под ROC-кривой усреднялись по всем 5 выборкам.

На рис. 2 показаны гистограммы распределения значимости признаков для каждого из выбранных в исследовании алгоритмов МО. Всего на рис. 2 представлено 10 важных признаков, определенных классификаторами, позволяющих выделить их в ведущие (первые пять) и второстепенные факторы риска развития рецидива у излеченных больных МЛУ-ТБ.

Лидирующим признаком, как уже было отмечено выше, который определен всеми алгоритмами МО, включенными в исследование, был фактор, указывающий на наличие у пациентов повторных курсов химиотерапии, сопряженных с достаточно продолжительным стажем заболевания, причем с МЛУ возбудителя более трех лет. На это указывают три модели классификаторов признаков, за исключением логистической регрессии. В лидирующую пятерку признаков, определенных этими же тремя методами МО, включены продолжительность лечения МЛУ-ТБ и наличие у пациентов ВИЧ-инфекции. Из коморбидностей, сопряженных с рецидивом МЛУ-ТБ, включено наличие вирусных гепатитов В, С, В + С. Данный фактор определен только алгоритмом XGBoost.

К менее важным из 10 признаков, но введенных в модель прогноза большинством методов, относятся признаки, влияющие на эффективность лечения – количество эффективно работающих ПТП в схеме химиотерапии, сроки абацилляции, амплификация МБТ к левофлоксацину на фоне лечения. Однократно в модели «случайный лес» определен вклад «наличие в легочной ткани остаточных изменений после ранее перенесенного туберкулеза» и в «дерево решений» – индекс массы тела. В улучшенной модели логистической регрессии «высвечиваются» и социальные факторы риска в виде наличия инвалидности по ТБ и пенсионный возраст.

Самым наглядным методом, позволяющим оценить качество построенных моделей прогноза, является построение ROC-кривой на основании рассчитанных показателей специфичности и чувствительности. На рис. 3 приведены ROC-кривые для каждой из разработанных моделей.

Числовые трактовки показателя AUC, представленные в табл. 2, свидетельствуют о высоком качестве прогнозирующих моделей, следовательно, методы МО могут быть использованы в практике для оценки вероятности развития рецидива у излеченных пациентов с МЛУ-ТБ.

Закключение

Инструменты МО могут применяться к получению набора значимых признаков и прогностических моделей, характеризующих эффективность химиотерапии у больных МЛУ-ТБ.

Настоящее исследование выделило предикторы развития рецидива у успешно пролеченных больных МЛУ-ТБ, которые включают 5 основных признаков:

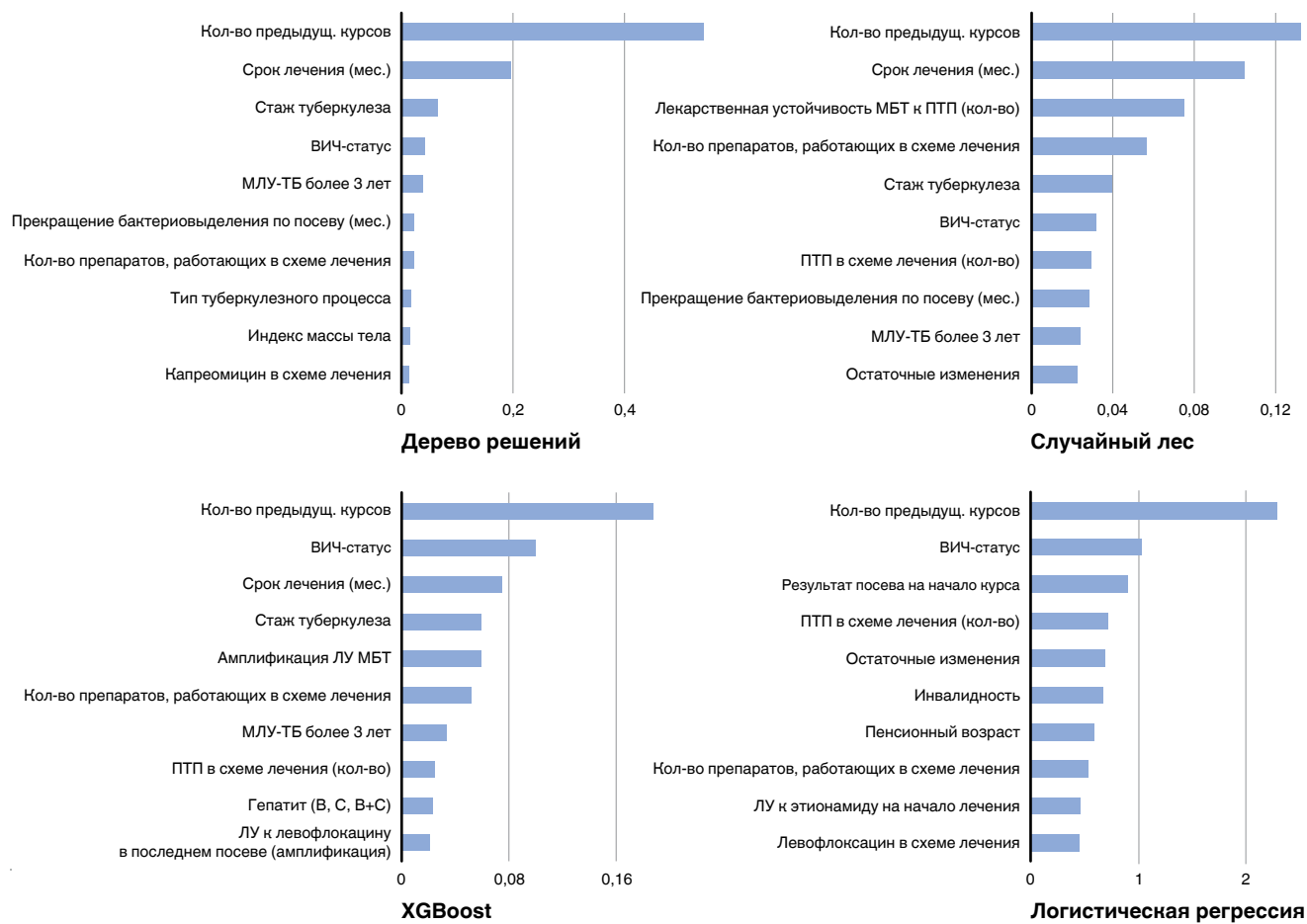


Рис. 2. Значимость признаков в моделях классификаторов, определяющих факторы риска развития рецидива МЛУ-ТБ

Fig. 2. Significance of features in classifier models determining risk factors for MDR-TB relapse

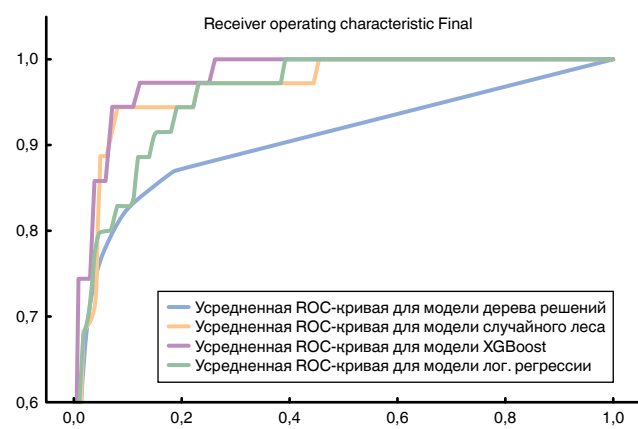


Рис. 3. ROC-кривые для моделей классификаторов, определяющих признаки, сопряженные с рецидивом МЛУ-ТБ

Fig. 3. ROC curves for classifier models defining attributes associated with MDR TB relapse

наличие у пациентов повторных курсов химиотерапии; сопряжение со стажем заболевания; присутствие в легочной ткани полости распада; химиотерапия менее чем 5 ПТП; срок лечения менее 22 мес.

Таблица 2. Метрики качества работы классификаторов, построенных с помощью К-блочной стратифицированной проверки в прогнозировании рецидива МЛУ-ТБ

Table 2. Quality metrics for classifiers constructed using K-block stratified screening in predicting MDR-TB recurrence

Алгоритм	Чувствительность, отклонение	Специфичность, отклонение	AUC, отклонение
Дерево решений	0,740 ± 0,167	0,97 ± 0,03	0,9 ± 0,1
Случайный лес	0,91 ± 0,17	0,98 ± 0,02	0,960 ± 0,03
XGBoost	0,91 ± 0,14	0,98 ± 0,02	0,98 ± 0,02
Логистическая регрессия	0,91 ± 0,16	0,98 ± 0,02	0,95 ± 0,04

Алгоритмы МО в виде «дерево решений», «случайный лес», XGBoost (градиентный бустинг) и логистическая регрессия позволили с высокой точностью и чувствительностью определить риск развития рецидива МЛУ-ТБ и дополнительно продемонстрировали сложную взаимосвязь развития рецидива МЛУ-ТБ между особенностями возбудителя ТБ, способного изменяться (мутировать), клинической характеристикой пациента (возраст, наличие сопутствующей патологии) и возможностями применяемого лечения.

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. Ghiasi M. M., Zendehboudi, S. Decision tree-based methodology to select a proper approach for wart treatment // *Comp. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 4. – P. 400-409. DOI: 10.1016/j.combiomed.2019.04.001. PMID: 31077954.
2. Hou N., Li M., He L., Xie B., Wang L., Zhang R., Yu Y., Sun X., Pan Z., Wang K. Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: a machine learning approach using XGboost // *J. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 462. DOI: 10.1186/s12967-020-02620-5. PMID: 33287854.
3. Inoue T., Ichikawa D., Ueno T., Cheong M., Inoue T., Whetstone W.D., Endo T., Nizuma K., Tominaga T. XGBoost, a machine learning method, predicts neurological recovery in patients with cervical spinal cord injury // *Neurotrauma Reports*. – 2020. – Vol. 1, № 1. – P. 8-16. DOI:10.1089/neur.2020.0009.
4. Ji C., Zou X., Hu Y., Liu S., Lyu L., Zheng X. XG-SF: An XGBoost classifier based on shapelet features for time series classification // *Procedia Comp. Sci.* – 2019. – Vol. 147. – P. 24-28. DOI: 10.1016/j.procs.2019.01.179.
5. Kouchaki S., Yang Y., Walker T. M., Walker S. A., Wilson D. J., Peto T., Crook D. W., CRyPTIC Consortium; Clifton D. A. Application of machine learning techniques to tuberculosis drug resistance analysis // *Bioinformatics*. – 2019. – Vol. 35, № 13. – P. 2276-2282. DOI:10.1093/bioinformatics/bty949. PMID: 30462147.
6. Lakhani P., Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks // *Radiology*. – 2017. – Vol. 284, № 2. – P. 574-582. DOI: 10.1148/radiol.2017162326. PMID: 28436741.
7. Lange C. et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 6. – P. 645-662. DOI: 10.5588/ijtld.18.0622. PMID: 31315696.
8. Pal K., Patel B. V. Data classification with k-fold cross validation and holdout accuracy estimation methods with 5 different machine learning techniques // *Proceedings of the 2020 Fourth International Conference on Computing Methodologies and Communication (ICCMC)* – 2020. pp. 83-87. DOI: 10.1109/ICCMC48092.2020.ICCMC-00016.
9. Rajkomar A., Dean J., Kohane I. Machine learning in medicine // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 14. – P. 1347-1358.
10. Shi Yu, Wong W.-K., Goldin J. G., Brown M. S., Kim G. H. J. Prediction of progression in idiopathic pulmonary fibrosis using CT scans at baseline: a quantum particle swarm optimization - random forest approach // *Artif. Intellig. Med.* – 2019. – Vol. 100, № 7. – P. 101719. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101709. PMID: 31607341.
11. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019: 2017 data. – 2019.
12. Yim J. J., Koh W. J. MDR-TB recurrence after successful treatment: additional studies using molecular genotyping are needed // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 371. DOI: 10.5588/ijtld.15.0117. PMID: 25859987.
13. Yoshiyama T., Morimoto K., Okumura M., Sasaki Y., Ogata H., Shiraishi Y., Kudou S. Long term outcome of multidrug-resistant TB patients in Fukujiji Hospital in Japan // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – Vol. 108, № 9. – P. 589-590. DOI: 10.1093/trstmh/tru080. PMID: 24902580.
14. Zhao X., Liu Y., Zhang A., Gao B., Feng Q., Huang H., Zhu X., Sun X., Xu D. Logistic regression analyses of factors affecting fertility of intrauterine adhesions patients // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 49. DOI: 10.21037/atm.2019.11.115. PMID: 32175343.
15. Zumla A. et al. World Tuberculosis Day 2021 Theme – ‘The Clock is Ticking’ – and the world is running out of time to deliver the United Nations General Assembly commitments to End TB due to the COVID-19 pandemic // *Intern. J. Infect. Dis.* – 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.046. PMID: 33746094.

REFERENCES

1. Ghiasi M.M., Zendehboudi, S. Decision tree-based methodology to select a proper approach for wart treatment. *Comp. Biol. Med.*, 2019, vol. 4, pp. 400-409. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.04.001. PMID: 31077954.
2. Hou N., Li M., He L., Xie B., Wang L., Zhang R., Yu Y., Sun X., Pan Z., Wang K. Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: a machine learning approach using XGboost. *J. Transl. Med.*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 462. doi: 10.1186/s12967-020-02620-5. PMID: 33287854.
3. Inoue T., Ichikawa D., Ueno T., Cheong M., Inoue T., Whetstone W.D., Endo T., Nizuma K., Tominaga T. XGBoost, a machine learning method, predicts neurological recovery in patients with cervical spinal cord injury. *Neurotrauma Reports*, 2020, vol. 1, no. 1, pp. 8-16. doi:10.1089/neur.2020.0009.
4. Ji C., Zou X., Hu Y., Liu S., Lyu L., Zheng X. XG-SF: An XGBoost classifier based on shapelet features for time series classification. *Procedia Comp. Sci.*, 2019, vol. 147, pp. 24-28. doi: 10.1016/j.procs.2019.01.179.
5. Kouchaki S., Yang Y., Walker T.M., Walker S.A., Wilson D.J., Peto T., Crook D.W., CRyPTIC Consortium; Clifton D. A. Application of machine learning techniques to tuberculosis drug resistance analysis. *Bioinformatics*, 2019, vol. 35, no. 13, pp. 2276-2282. doi:10.1093/bioinformatics/bty949. PMID: 30462147.
6. Lakhani P., Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. *Radiology*, 2017, vol. 284, no. 2, pp. 574-582. doi: 10.1148/radiol.2017162326. PMID: 28436741.
7. Lange C. et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 6, pp. 645-662. doi: 10.5588/ijtld.18.0622. PMID: 31315696.
8. Pal K., Patel B.V. Data classification with k-fold cross validation and holdout accuracy estimation methods with 5 different machine learning techniques. *Proceedings of the 2020 Fourth International Conference on Computing Methodologies and Communication (ICCMC)*. 2020, pp. 83-87. doi: 10.1109/ICCMC48092.2020.ICCMC-00016.
9. Rajkomar A., Dean J., Kohane I. Machine learning in medicine. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, no. 14, pp. 1347-1358.
10. Shi Yu, Wong W.K., Goldin J.G., Brown M.S., Kim G.H.J. Prediction of progression in idiopathic pulmonary fibrosis using CT scans at baseline: a quantum particle swarm optimization - random forest approach. *Artif. Intellig. Med.*, 2019, vol. 100, no. 7, pp. 101719. doi: 10.1016/j.artmed.2019.101709. PMID: 31607341.
11. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019: 2017 data. 2019.
12. Yim J.J., Koh W.J. MDR-TB recurrence after successful treatment: additional studies using molecular genotyping are needed. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 371. doi: 10.5588/ijtld.15.0117. PMID: 25859987.
13. Yoshiyama T., Morimoto K., Okumura M., Sasaki Y., Ogata H., Shiraishi Y., Kudou S. Long term outcome of multidrug-resistant TB patients in Fukujiji Hospital in Japan. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2014, vol. 108, no. 9, pp. 589-590. doi: 10.1093/trstmh/tru080. PMID: 24902580.
14. Zhao X., Liu Y., Zhang A., Gao B., Feng Q., Huang H., Zhu X., Sun X., Xu D. Logistic regression analyses of factors affecting fertility of intrauterine adhesions patients. *Ann. Transl. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 49. doi: 10.21037/atm.2019.11.115. PMID: 32175343.
15. Zumla A. et al. World Tuberculosis Day 2021 Theme – ‘The Clock is Ticking’ – and the world is running out of time to deliver the United Nations General Assembly commitments to End TB due to the COVID-19 pandemic. *Intern. J. Infect. Dis.*, 2021. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.046. PMID: 33746094.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 17.

Алليلев Александр Сергеевич
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
Тел.: 8 (3822) 51-74-15.
E-mail: alliluev233@gmail.com

Шнайдер Екатерина Евгеньевна
врач-статистик организационно-методического отдела.
Тел.: 8 (3822) 60-94-95, доб. 621.
E-mail: nikolaevskaya.e.e@gmail.com

Филинюк Ольга Владимировна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Аксенов Сергей Владимирович
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Инженерная школа информационных технологий и робототехники,
кандидат технических наук,
доцент отделения информационных технологий.
634034, г. Томск, ул. Советская, д. 84, корп. 3.
Тел.: 8 (3822) 60-61-30.
E-mail: axyonov@tpu.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Tomsk Phthisiopulmonology
Medical Center,
17, R. Luxemburg St., Tomsk, 634009.*

Aleksandr S. Alliluev
*Deputy Head Physician
on Reporting and Statistics.
Phone: +7 (3822) 51-74-15.
Email: alliluev233@gmail.com*

Ekaterina E. Shnayder
*Specialist of Statistics and Reporting Department.
Phone: +7 (3822) 60-94-95, ext. 621.
Email: nikolaevskaya.e.e@gmail.com*

Olga V. Filinyuk
*Siberian State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology
and Pulmonology Department.
2, Moskovsky Tr., Tomsk. 634050.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
Email: filinyuk.olga@yandex.ru*

Sergey V. Aksenov
*Tomsk Polytechnic University,
School of Computer Science & Robotics,
Candidate of Technical Sciences,
Associate Professor of Computer Sciences Department.
Build. 3, 84, Sovetskaya St.,
Tomsk, 634034.
Phone: +7 (3822) 60-61-30.
Email: axyonov@tpu.ru*

Поступила 16.08.2021

Submitted as of 16.08.2021



Заболееваемость туберкулезом среди трудовых мигрантов в России

Э. Б. ЦЫБИКОВА¹, М. Э. ГАДИРОВА¹, Д. А. МИДОРЕНКО²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», г. Тверь, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение заболеваемости туберкулезом среди трудовых мигрантов в России в динамике за период с 2010 по 2019 г.

Материалы и методы: сведения из форм федерального статистического наблюдения № 8 и 33 за 2010-2019 гг., данные Федеральной миграционной службы о численности трудовых мигрантов, данные Росстата о численности населения России. Для анализа данных использован метод (χ^2) Пирсона.

Результаты. За последние 10 лет в России стабильно снижающийся уровень заболеваемости туберкулезом среди постоянного населения не оказывает прямого влияния на распространение туберкулеза среди трудовых мигрантов. Высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди трудовых мигрантов, многократно превышающий таковой среди постоянного населения и достигающий максимальных значений в наиболее молодых возрастных группах (18-24 и 25-34 года), создает серьезную угрозу для инфекционной безопасности постоянного населения России.

Ключевые слова: заболеваемость туберкулезом, трудовые мигранты, постоянное население

Для цитирования: Цыбикова Э. Б., Гадирова М. Э., Мидоренко Д. А. Заболеваемость туберкулезом среди трудовых мигрантов в России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 35-41. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-35-41>

Tuberculosis Incidence among Migrant Workers in Russia

E. B. TSYBIKOVA¹, M. E. GADIROVA¹, D. A. MIDORENKO²

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

²Tver State University, Tver, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to study tuberculosis incidence in migrant workers in Russia from 2010 to 2019.

Subjects and Methods: data from Federal Statistical Surveillance Forms No. 8 and 33 for 2010-2019, Federal Migration Service data on the number of migrant workers, and Rosstat data on the population of Russia. Pearson's chi-squared test was used for data analysis.

Results. Over the past 10 years in Russia, the steadily decreasing tuberculosis incidence in the permanent population has had no direct impact on the spread of tuberculosis among migrant workers. The high incidence of tuberculosis among migrant workers which is many times higher than the one in the permanent population and reaches its maximum in the youngest age groups (18-24 and 25-34 years old), poses a serious threat to the infection control in the permanent population of Russia.

Key words: tuberculosis incidence, migrant workers, permanent population

For citations: Tsybikova E.B., Gadirova M.E., Midorenko D.A. Tuberculosis incidence among migrant workers in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 35-41. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-35-41>

Для корреспонденции:

Цыбикова Эржени Батожагаловна
E-mail: erzheny2014@yandex.ru

Correspondence:

Erzheni B. Tsybikova
Email: erzheny2014@yandex.ru

В начале XXI в. во многих странах мира, в том числе и в России, эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) значительно улучшилась, что позволило Всемирной организации здравоохранения в 2014 г. принять новую стратегию, направленную на ликвидацию ТБ [9, 15]. Вместе с тем за последние 10 лет возросла иммиграция в Россию трудовых мигрантов, что, с одной стороны, имело важное социально-экономическое значение, поскольку способствовало компенсации естественной убыли трудоспособного населения и созданию новых рабочих мест, с другой – с притоком трудовых мигрантов возрос риск распространения ТБ, ввозимого из тех стран, где в настоящее время наблюдается его значительное распространение [2, 5, 6, 11].

В связи с этим изучение заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов представляется своевре-

менным и актуальным, поскольку более высокий уровень распространенности ТБ среди трудовых мигрантов – это угроза для постоянного населения России, среди которого на протяжении последних 10 лет наблюдается стабильное снижение заболеваемости ТБ.

Цель исследования: изучение заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов в России в динамике за период с 2010 по 2019 г.

Материалы и методы

Для определения численности и возрастного распределения впервые выявленных пациентов с ТБ из числа трудовых мигрантов и постоянного населения использованы сведения из форм федерального статистического наблюдения № 8 и 33 за 2010-2019 гг.

В связи с тем, что доля иммигрантов, приезжающих в Россию с целью устройства на работу, составляет около 95% от их общего числа [3], все случаи заболевания ТБ среди иммигрантов, зарегистрированные в форме федерального статистического наблюдения № 8, рассмотрены как случаи заболевания ТБ среди трудовых мигрантов. Определены уровень и доля заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов в структуре общей заболеваемости ТБ населения России. Сравнение значений показателей заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов и постоянного населения проведено на основании ретроспективных данных за 2019 г., полученных из 10 субъектов РФ с наибольшим уровнем распространения ТБ среди трудовых мигрантов. Для расчета значений показателя заболеваемости ТБ использованы данные Федеральной миграционной службы о численности трудовых мигрантов [10], а также данные Росстата о численности населения России и субъектов Российской Федерации (РФ). Для анализа использован метод (χ^2) Пирсона.

Результаты исследования

Распространение ТБ среди трудовых мигрантов в субъектах РФ характеризуется выраженной неравномерностью. Среди федеральных округов наибольшее число трудовых мигрантов, впервые заболевших ТБ, в 2019 г. было зарегистрировано в Центральном федеральном округе, доля которых составляла 61,4% от их общего числа (рис. 1).

В остальных округах доля таковых была низкой и не превышала 3% от общего числа. Среди трудовых

мигрантов преобладали лица мужского пола, доля которых в 2010-2019 гг. изменялась незначительно и в среднем составляла 76,7%, а доля женщин – 23,2%.

Результаты ранжирования субъектов РФ по уровню заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов в структуре общей заболеваемости ТБ показали, что в 2019 г. наибольшие значения данного показателя (≥ 3 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в 4 субъектах РФ: Калужской области – 8,2, Москве – 6,7, Камчатском крае – 5,7 и Санкт-Петербурге – 3,8 на 100 тыс. населения соответственно (рис. 2).

В 21 субъекте РФ (25% от их общего числа) среди трудовых мигрантов зарегистрирован средний уровень заболеваемости ТБ, находившийся в диапазоне $\geq 1... < 3$ на 100 тыс. населения, а в 45 субъектах

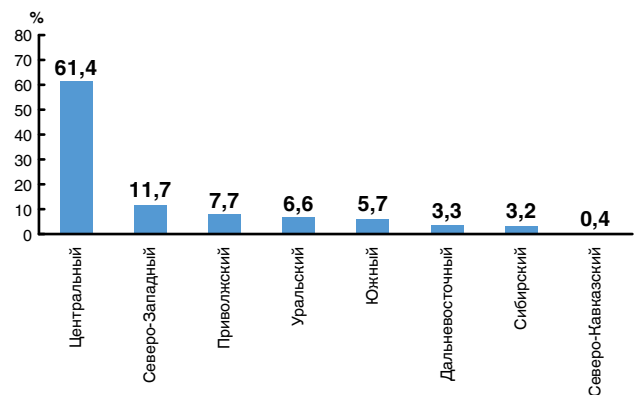


Рис. 1. Распределение трудовых мигрантов, впервые заболевших ТБ, по федеральным округам, 2019 г., %

Fig. 1. Distribution of new tuberculosis cases among migrant workers by federal districts, 2019, %

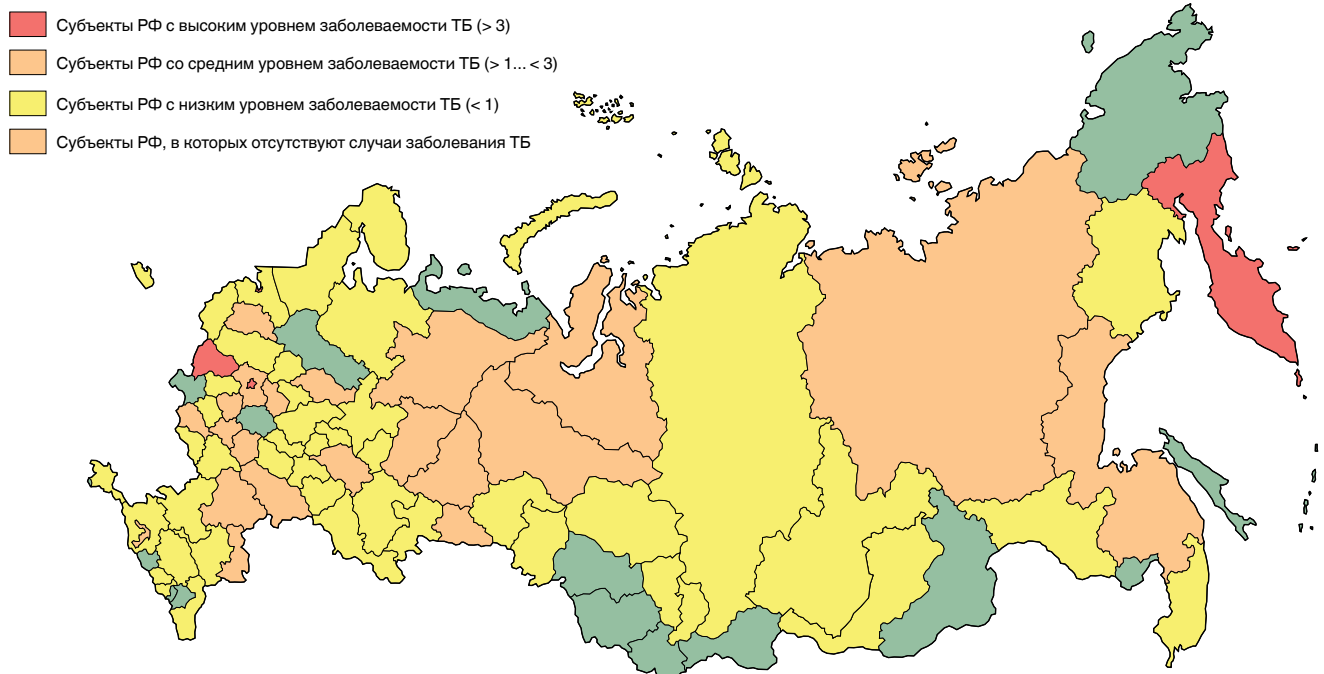


Рис. 2. Уровень заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов, 85 субъектов РФ, 2019 г., показатель на 100 тыс. среднегодового населения

Fig. 2. Tuberculosis incidence rate among migrant workers, 85 regions of the Russian Federation, 2019, rate per 100,000 midyear population

РФ (53% от их общего числа) – низкий уровень, составлявший < 1 на 100 тыс. населения. В остальных 15 субъектах РФ (18% от их общего числа) случаев заболевания ТБ среди трудовых мигрантов не зарегистрировано.

Заболеваемость ТБ всего населения России и постоянного населения за период с 2010 по 2019 г. сократилась в 1,9 и 1,8 раза и к концу периода составляла 41,2 и 34,0 на 100 тыс. населения соответственно (рис. 3). Доля заболеваемости ТБ среди постоянного населения на протяжении всего периода наблюдения была стабильной и в среднем составляла 81,5% в структуре общей заболеваемости ТБ. Заболеваемость ТБ среди трудовых мигрантов в 2010-2019 гг. изменялась незначительно и в среднем составляла 1,8 на 100 тыс. населения. При этом доля трудовых мигрантов в структуре общей заболеваемости ТБ была низкой и в 2019 г. составляла 3,4% (в 2010 г. – 2%) (рис. 3).

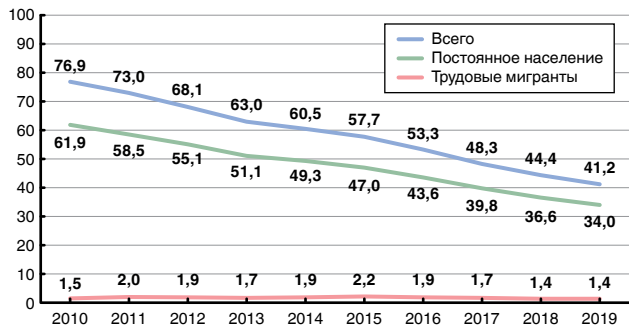


Рис. 3. Заболеваемость ТБ всего населения, постоянного населения и трудовых мигрантов, Россия, 2010-2019 гг., показатель на 100 тыс. среднегодового населения

Fig. 3. Tuberculosis incidence in the total population, permanent population, and migrant workers, Russia, 2010-2019, per 100,000 midyear population

В субъектах РФ с высоким уровнем распространения ТБ среди трудовых мигрантов, например в Калужской области и Санкт-Петербурге, напротив, в течение последних 10 лет наблюдалось значительное возрастание доли трудовых мигрантов в структуре общей заболеваемости ТБ.

В Калужской области заболеваемость ТБ всего населения за период с 2010 по 2019 г. снизилась в 1,9 раза, а среди постоянного населения – в 2,3 раза, и их значения в 2019 г. составляли 34,1 и 20,8 на 100 тыс. населения соответственно (рис. 4).

Заболеваемость ТБ среди трудовых мигрантов, напротив, на протяжении всего периода наблюдения сохраняла тенденцию к росту и в 2019 г. составляла 8,2 на 100 тыс. населения. При этом доля заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов в структуре общей заболеваемости ТБ к концу периода возросла до 24% (в 2010 г. – 8,7%), то есть в 2019 г. в Калужской области каждый 4-й пациент, впервые заболевший ТБ, являлся трудовым мигрантом.

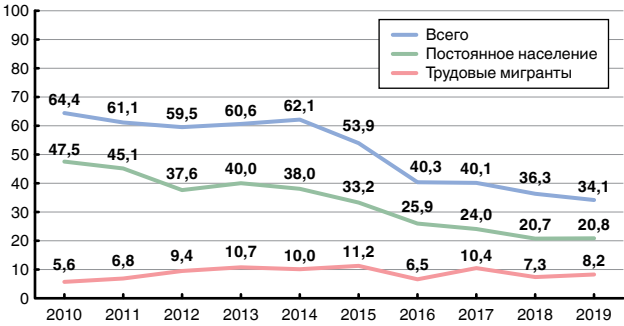


Рис. 4. Заболеваемости ТБ всего населения, постоянного населения и трудовых мигрантов, Калужская область, 2010-2019 гг., показатель на 100 тыс. среднегодового населения

Fig. 4. Tuberculosis incidence in the total population, permanent population, and migrant workers, Kaluga Region, 2010-2019, per 100,000 midyear population

В Санкт-Петербурге в 2019 г. доля заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов в структуре общей заболеваемости ТБ составляла 14,7%, то есть каждый 7-й пациент, впервые заболевший ТБ, являлся трудовым мигрантом.

Сравнение возрастного распределения пациентов с ТБ среди постоянного населения и трудовых мигрантов в России в 2019 г. показало, что наибольшая доля пациентов с ТБ среди постоянного населения приходилась на 3 группы: молодую группу – 25-34 года, две средние возрастные группы – 35-44 и 45-54 года, их суммарная доля составляла 71,1% (рис. 5). Смещение возрастного профиля в сторону старших возрастных групп указывало на улучшение эпидемической ситуации по ТБ.

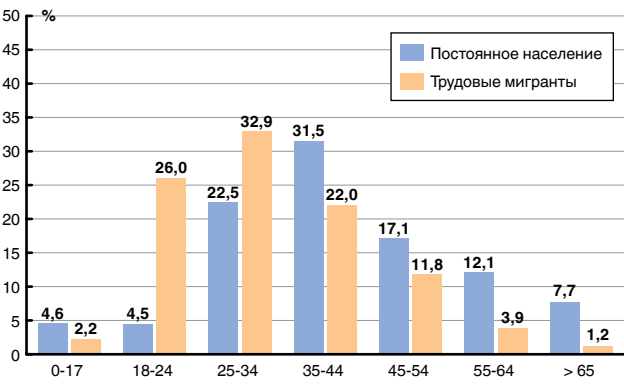


Рис. 5. Распределение по возрасту впервые выявленных пациентов с ТБ среди постоянного населения и трудовых мигрантов, Россия, 2019 г., %

Fig. 5. Age distribution of new tuberculosis cases among the permanent population and migrant workers, Russia, 2019, %

Среди трудовых мигрантов, напротив, наибольшая доля впервые выявленных пациентов с ТБ приходилась на две молодые возрастные группы – 18-24 и 25-34 года и группу 35-44 года, суммарная доля которых составляла 80,9%. Следует особо

подчеркнуть, что среди трудовых мигрантов доля пациентов в возрасте 18-24 лет в 5,8 раза превышала таковую среди постоянного населения. Также значительные различия наблюдались в старших возрастных группах (45-54 года и ≥ 55 лет), в которых доля пациентов с ТБ среди мигрантов была в 1,4 и 3,9 раза ниже по сравнению с таковой среди постоянного населения.

В субъектах РФ с высоким уровнем распространения ТБ среди трудовых мигрантов, например в Санкт-Петербурге, вышеуказанные различия носили значительно более выраженный характер. Возрастное распределение пациентов с ТБ среди постоянного населения Санкт-Петербурга соответствовало таковому среди постоянного населения России (рис. 5-6).

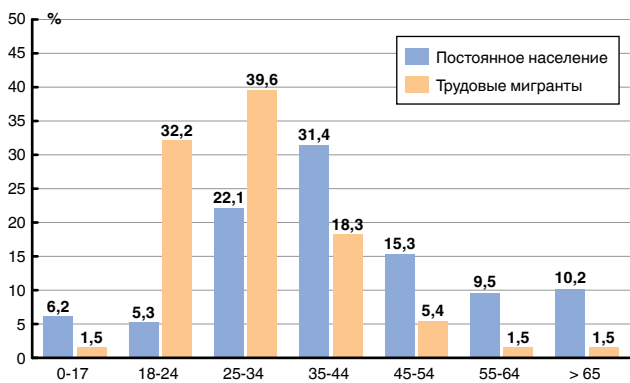


Рис. 6. Распределение по возрасту впервые выявленных пациентов с туберкулезом среди постоянного населения и трудовых мигрантов, Санкт-Петербург, 2019 г., %

Fig. 6. Age distribution of new tuberculosis cases among the permanent population and migrant workers, St. Petersburg, 2019, %

Среди трудовых мигрантов, напротив, максимальная концентрация пациентов с ТБ наблюдалась в наиболее молодых возрастных группах (18-24 и 25-34 года), их доля составляла 71,8% от их общего числа. Также к ним примыкала группа 35-44 года, доля которой была ниже и составляла 18,3% (рис. 6). В старших возрастных группах (45-54 года и ≥ 55 лет) численность пациентов с ТБ резко снижалась и была в 2,8 и 6,6 раза ниже по сравнению с таковой среди постоянного населения, то есть случаи заболевания ТБ в этих группах носили эпизодический характер. Смещение возрастного профиля пациентов с ТБ в сторону наиболее молодых групп указывало на наличие напряженной эпидемической ситуации по ТБ среди трудовых мигрантов.

Сравнение значений показателей заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов и постоянного населения было проведено в 10 субъектах РФ с наибольшим уровнем распространения ТБ среди трудовых мигрантов (табл.). Для анализа использован метод χ^2 Пирсона.

Результаты анализа выявили высокую степень достоверности различий между значениями показателей заболеваемости постоянного населения и трудовых мигрантов во всех рассматриваемых субъектах РФ ($p < 0,0001$). Наиболее высокий уровень заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов был зарегистрирован в Липецкой области – 771,9, Пермском крае – 311,5, Калужской области – 267,4, Москве – 175,9 на 100 тыс. соответствующего контингента. Одновременно в этих же субъектах РФ наблюдался низкий или крайне низкий уровень заболеваемости ТБ среди постоянного населения по сравнению с таковым среди трудовых мигрантов: в Липецкой области – в 35,2 раза, в Пермском

Таблица. Заболеваемость среди постоянного населения и трудовых мигрантов, 10 субъектов РФ, 2019 г., показатель на 100 тыс. соответствующих контингентов

Table. Incidence among the permanent population and migrant workers, 10 regions of the Russian Federation, 2019, per 100,000 of the relevant population

№	Субъекты РФ	Пациенты с ТБ (абс. число)		Заболеваемость (на 100 тыс. контингента)	
		трудо­вые мигранты	постоян­ное насе­ление	трудо­вые мигранты*	постоян­ное насе­ление**
1	Москва	849	1 139	175,9	9,0
2	Санкт-Петербург	202	896	67,7	16,6
3	Московская область	170	1 309	70,3	17,2
4	Калужская область	83	210	267,4	20,8
5	Свердловская область	62	2 205	166,4	51,1
6	Краснодарский край	46	1 581	103,7	28,0
7	Республика Татарстан	38	943	153,0	24,2
8	Пермский край	33	1 410	311,5	54,0
9	Тульская область	30	413	155,7	27,9
10	Липецкая область	27	250	771,9	21,9

Примечание: для расчета показателей использованы: * численность мигрантов на конец отчетного года (имеющие действительное разрешение на работу и патенты – как для иностранных граждан, так и лиц без гражданства) (п. 10 в списке литературы); ** среднегодовое население

крае – в 5,8 раза, в Калужской области – в 12,9 раза и в Москве – в 19,5 раза (табл.). Подобная ситуация имела место и в остальных 6 субъектах РФ.

Результаты проведенного исследования показали, что распространение ТБ среди трудовых мигрантов в субъектах РФ за последние 10 лет характеризовалось выраженной неравномерностью, при этом наибольшее число впервые заболевших ТБ в 2019 г., составлявшее 1 529 человек (74% от их общего числа), зарегистрировано только в 16 субъектах РФ, что составляло 19% от их общего числа. Подобная ситуация обусловлена тем, что в данных субъектах РФ существовал высокий спрос на рабочую силу и создание новых рабочих мест, что явилось причиной притока значительного числа трудовых мигрантов. Например, в 3 субъектах РФ – Москве, Санкт-Петербурге и Московской области, в которых зарегистрирован наибольший спрос на рабочую силу, в 2019 г. зарегистрировано 59% случаев заболевания ТБ среди трудовых мигрантов.

Изучение структуры общей заболеваемости ТБ в субъектах РФ показало, что за последние 10 лет в ней произошли существенные изменения, обусловленные возрастанием доли заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов. В 2019 г. доля субъектов РФ, в которых наблюдался высокий и средний уровень заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов, достигла 25% от их общего числа. В результате в субъектах РФ с высоким уровнем заболеваемости ТБ среди мигрантов наблюдалось замедление темпов снижения общего показателя заболеваемости ТБ по сравнению с таковыми среди постоянного населения, которые оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

Сравнение возрастного распределения впервые выявленных пациентов с ТБ среди постоянного населения и трудовых мигрантов выявило значительные различия, обусловленные максимальной концентрацией пациентов с ТБ из числа трудовых мигрантов среди наиболее молодых возрастных групп (18-24 и 25-34 года) и практически их полное отсутствие в старших возрастных группах (≥ 55 лет). Подобная ситуация свидетельствовала о наличии напряженной эпидемической ситуации по ТБ среди трудовых мигрантов по сравнению с таковой среди постоянного населения, обусловленной распространением ТБ среди наиболее молодых и трудоспособных возрастных групп.

Сравнение значений показателей заболеваемости ТБ среди постоянного населения и трудовых мигрантов в 10 субъектах РФ с наибольшим уровнем распространения ТБ среди трудовых мигрантов показало, что во всех без исключения субъектах РФ

значения показателя заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов значительно превышали таковые среди постоянного населения.

Для предотвращения распространения ТБ среди трудовых мигрантов 21 ноября 2014 г. Госдума приняла законопроект [7], согласно которому мигрант для заключения трудового договора в РФ должен иметь полис добровольного медицинского страхования, который он покупает самостоятельно, или договор с медицинской организацией о предоставлении платных медицинских услуг, который заключает работодатель. Однако данный полис или договор не предусматривает оплату медицинских услуг по диагностике и лечению ТБ. В соответствии с Постановлением главного государственного врача [8], трудовые мигранты при обращении за получением разрешения на временное проживание на территории РФ, вида на жительство, гражданства или разрешения на работу должны во внеочередном порядке проходить периодический осмотр на ТБ, а далее повторно не реже одного раза в год. Однако, как показали результаты социологического опроса [3], несмотря на обязательность ежегодного прохождения флюорографии, за два последних года не обследовался каждый десятый трудовой мигрант. Кроме того, значительная часть трудовых мигрантов длительное время или никогда не проходили рентгеновское обследование для выявления ТБ в своей стране.

В связи с вышеуказанным трудовые мигранты, прибывающих в Россию из государств с высокой распространенностью ТБ, особенно из бывших союзных республик Средней Азии и Закавказья, необходимо относить к группе высокого риска заболевания ТБ для проведения скрининга и своевременного выявления ТБ [4, 12, 13, 17, 21]. Также необходимо развивать трансграничное сотрудничество со странами, откуда прибывают трудовые мигранты, для устранения юридических, финансовых и социальных барьеров для обеспечения ранней диагностики и лечения пациентов с ТБ и непрерывности оказания медицинской помощи [1, 14, 16, 18-20].

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что уровень заболеваемости ТБ среди постоянного населения в субъектах РФ не оказывает прямого влияния на распространение ТБ среди трудовых мигрантов. Значительно более высокий уровень заболеваемости ТБ среди трудовых мигрантов создает серьезную угрозу для инфекционной безопасности постоянного населения России.

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

- Амирханян А. Г. Доступ трудовых мигрантов к услугам здравоохранения // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 5-2. – С. 93-96.
- Ершова А. В., Стерликов С. А. Оценка заболеваемости туберкулезом вновь прибывших трудовых иммигрантов с учетом их возрастно-полового состава // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 24-30.
- Журавлева И. В., Иванова Л. Ю. Мигранты: социально-экономические условия жизни, влияющие на здоровье, и обращаемость в российские медицинские учреждения (по результатам опроса в Санкт-Петербурге) // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. 2015. – Т. 43, № 3. – URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/686/30/lang.ru_RU.CP1251/ (дата обращения: 12 апреля 2021 г.).
- Исаева Н. Ю., Гришко А. Н., Майорова О. А. Система выявления туберкулеза у мигрантов в г. Санкт-Петербурге // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 59-60.
- Лапшина И. С., Марапов Д. И., Костромцов С. И., Мякишева Т. В., Салихов Б. У. Вклад трудовой миграции в эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 45-51.
- Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Шикина И. Б., Сорокин В. Н. Влияние миграционных факторов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. – 2018. – Т. 62, № 4. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/99/30/lang.ru/> (дата обращения: 12 апреля 2021 г.).
- О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации: федеральный закон от 01.12.2014 г. № 409-ФЗ [Интернет]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/39123> (дата обращения: 12.04.2021).
- Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 от 22 октября 2013 г. № 60 «Профилактика туберкулеза». [Интернет]. URL: https://www.rosпотребnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3566 (дата обращения: 12 апреля 2021).
- Равильоне М. К. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7-15.
- Статистические сведения по миграционной ситуации за 2019 год. Министерство внутренних дел Российской Федерации [Интернет]. URL: <https://мвд.рф/Deljatelnost/statistics/migracionnaya> (дата обращения: 12.04.2021).
- Чупис О. Н., Хорошилова Н. Е., Великая О. В. и др. Туберкулез у мигрантов в г. Воронеже // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 175-176.
- Aldridge R. W., Zenner D., White P. J. et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland // *Lancet*. – 2016. – № 388. – P. 2510-2518.
- D'Ambrosio L., Centis R., Dara M. et al. European policies in the management of tuberculosis among migrants // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – № 56. – P. 85-89.
- Dara M., Sulis G., Centis R. et al. Cross-border collaboration for improved tuberculosis prevention and care: policies, tools and experiences // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 7. – P. 727-736.
- End TB strategy. Available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf (Дата обращения 10.02.2021).
- Fenner L., Gagneux S., Hellbing P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a country with low tuberculosis incidence role of immigration and HIV infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 388-395.
- Hargreaves S., Lönnroth K., Nellums L. B. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 141-146.
- Matteelli A., Centis R., Sulis G., Tadolini M. Crossborder travel and multidrugresistant tuberculosis (MDRTB) in Europe // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 14, № 6. – P. 588-590.
- Pareek M., Greenaway C., Noori T., Munoz J., Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review // *BMC Med.* – 2016. – № 14. – P. 48.
- Sotgiu G., Dara M., Centis R. et al. Breaking the barriers: migrants and tuberculosis // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 46, 2 Pt. 2. – P. e5-e11. doi:10.1016/j.lpm.2017.01.013.
- Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2019. WHO and ECDC report. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019> (дата обращения: 12.04.2021).
- Amirkhanyan A.G. Access of migrant workers to health services. *Sovremennyye Tendentsii Razvitiya Nauki I Tekhnologiy*, 2016, no. 5-2, pp. 93-96. (In Russ.)
- Ershova A.V., Sterlikov S.A. Estimated incidence of tuberculosis in new migrant workers with consideration of their age and gender. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 24-30. (In Russ.)
- Zhuravleva I.V., Ivanova L.Yu. *Migrants: socio-economic life conditions affecting health and the use of medical institutions in Russia (based on a survey in St. Petersburg). Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya* [Elektronny Nauchny Journal], 2015, vol. 43, no. 3. (In Russ.) Available: http://vestnik.mednet.ru/content/view/686/30/lang.ru_RU.CP1251/ (Accessed: 12.04.2021).
- Isaeva N.Yu., Grishko A.N., Mayorova O.A. System for tuberculosis detection in migrants in St. Petersburg. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 59-60. (In Russ.)
- Lapshina I.S., Marapov D.I., Kostromtsov S.I., Myakisheva T.V., Salikhov B.U. Impact of labor migration on tuberculosis situation in Kaluga Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 45-51. (In Russ.)
- Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Sorokin V.N. Impact of migration on tuberculosis and HIV epidemic situation in Russia. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya [Elektronny Nauchny Journal]*, 2018, vol. 62, no. 4. (In Russ.) Available: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/99/30/lang.ru/> (Accessed: 12.04.2021).
- Federal Law no. 409-FZ as of 01.12.2014 On the Legal Status of Foreign Citizens in the Russian Federation. (In Russ.) Available: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/39123> (Accessed 12.04.2021).
- On Approval of Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.2.3114-13 as of October 22, 2013 no. 60 On Prevention of Tuberculosis. (In Russ.) Available: https://www.rosпотребnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3566 (Accessed: 12.04.2021).
- Raviglione M.C. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
- Statisticheskie svedeniya po migratsionnoy situatsii za 2019 god. [Statistical information on the migration situation for 2019]. The Russian Ministry of Internal Affairs. Available: <https://мвд.рф/Deljatelnost/statistics/migracionnaya> (Accessed: 12.04.2021).
- Chupis O.N., Khoroshilova N.E., Velikaya O.V. et al. Tuberculosis in migrants in Voronezh. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 175-176. (In Russ.)
- Aldridge R.W., Zenner D., White P.J. et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *Lancet*, 2016, no. 388, pp. 2510-2518.
- D'Ambrosio L., Centis R., Dara M. et al. European policies in the management of tuberculosis among migrants. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, no. 56, pp. 85-89.
- Dara M., Sulis G., Centis R. et al. Cross-border collaboration for improved tuberculosis prevention and care: policies, tools and experiences. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 7, pp. 727-736.
- End TB strategy. Available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf (Accessed 10.02.2021).
- Fenner L., Gagneux S., Hellbing P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a country with low tuberculosis incidence role of immigration and HIV infection. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 2, pp. 388-395.
- Hargreaves S., Lönnroth K., Nellums L.B. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 141-146.
- Matteelli A., Centis R., Sulis G., Tadolini M. Crossborder travel and multidrugresistant tuberculosis (MDRTB) in Europe. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2016, vol. 14, no. 6, pp. 588-590.
- Pareek M., Greenaway C., Noori T., Munoz J., Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med.*, 2016, no. 14, pp. 48.
- Sotgiu G., Dara M., Centis R. et al. Breaking the barriers: migrants and tuberculosis. *Presse Med.*, 2017, vol. 46, 2 Pt. 2, pp. e5-e11. doi:10.1016/j.lpm.2017.01.013.
- Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2019. WHO and ECDC report. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019> (Accessed: 12.04.2021)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Цыбикова Эржени Батожаргаловна

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник отдела
общественного здоровья и демографии.
Факс: 8 (495) 619-38-40.
E-mail: erzheny2014@yandex.ru

Гадирова Мирвари Эльшат

аспирант очный.
E-mail: mira_mir_007@mail.ru

Мидоренко Дмитрий Адольфович

ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»,
старший преподаватель факультета географии
и геоэкологии.
170100, Тверская область, г. Тверь, ул. Желябова, д. 33.
E-mail: dimid_dm@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Erzheni B. Tsybikova

Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Public Health and Demography
Department.
Fax: +7 (495) 619-38-40.
Email: erzheny2014@yandex.ru

Mirvari Elshat Gadirova

Full-time Post Graduate Student.
Email: mira_mir_007@mail.ru

Dmitry A. Midorenko

Tver State University,
Senior Teacher of Faculty
of Geography and Geoecology.
33, Zhelyabova St., Tver, Tver Region, 170100.
Email: dimid_dm@mail.ru

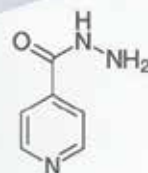
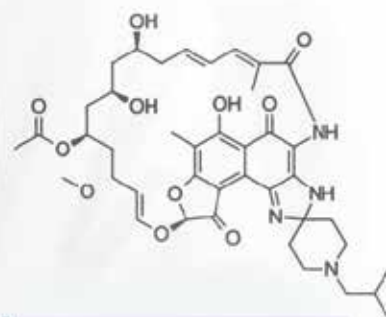
Поступила 03.05.2021

Submitted as of 03.05.2021



РЕКЛАМА

WWW.ATCL.RU



РУ ЛП - 001810 от 27.08.2012

ФТИЗАМАКС®

Диспергируемые таблетки





Метод форсированных осцилляций в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких

Е. М. ЖУКОВА, Л. Г. ВОХМИНОВА

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Клиническая апробация метода форсированных осцилляций позволила выявить критерии бронхиальной обструкции: повышение дыхательного импеданса (ДИ) (Rfo, Rin, Rex), частотную зависимость ДИ. Исследование ДИ способствовало выявлению нарушения бронхиальной проходимости дополнительно у 20% пациентов с туберкулезом легких, у которых, по данным спирометрии, отсутствовали нарушения вентиляционной способности легких.

Ключевые слова: метод форсированных осцилляций, дыхательный импеданс, вентиляционные нарушения

Для цитирования: Жукова Е. М., Вохминова Л. Г. Метод форсированных осцилляций в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 43-46. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-43-46>

The Forced Oscillation Test in the Diagnosis of Obstructive Ventilation Disorders in Pulmonary Tuberculosis Patients

Е. М. ZHUKOVA, L. G. VOKHMINOVA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Clinical testing of the forced oscillation test (FOT) yielded criteria for bronchial obstruction: an increase in viscous respiratory resistance (VRR) (Rfo, Rin, Rex); the frequency dependence of VRR. The study of VRR promoted detection of bronchial malpatency in additional 20% of pulmonary tuberculosis patients who had no lung ventilation disorders, as evidenced by spirometry.

Key words: forced oscillation test, viscous respiratory resistance, ventilation disorders

For citations: Zhukova E.M., Vokhminova L.G. The forced oscillation test in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 43-46. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-43-46>

Для корреспонденции:
Жукова Елена Михайловна
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Correspondence:
Elena M. Zhukova
Email: zhukovaem@ngs.ru

Во фтизиатрической практике функциональные методы исследования остаются на втором плане, уступая иммунологическим, бактериологическим и рентгенологическим методам. Между тем своевременно не распознанные обструктивные расстройства вентиляции, способствуя сохранению «резервуара» инфекции, оказывают отрицательное влияние на репаративные процессы.

Основным методом диагностики и оценки степени тяжести вентиляционных нарушений является спирометрия (СМ) [1, 3]. Этот метод хорошо стандартизирован по должным значениям и технологии выполнения, но требует проведения максимальных и форсированных дыхательных маневров, адекватное выполнение которых возможно лишь при высокой степени сотрудничества пациента с медицинским персоналом и при отсутствии физиологических препятствий для активных экскурсий грудной клетки. Качество выполнения СМ может отражаться на истинности получаемых результатов [4].

В отличие от СМ, исследование методом форсированных осцилляций (ФО) проводится при спокойном дыхании без активного участия обследуемого,

что обуславливает высокую объективность получаемых результатов. С помощью метода ФО определяется общее сопротивление потоку воздуха, которое оказывает весь аппарат вентиляции – дыхательный импеданс (ДИ) и его компоненты. В структуре ДИ примерно 2/3 его величины обусловлено аэродинамическим, т. е. бронхиальным компонентом, являющимся интегральной функцией просвета дыхательных путей. Наряду с бронхиальным сопротивлением, ДИ включает также неэластическое сопротивление тканей грудной клетки и легочной ткани (тканевый компонент). Принцип метода заключается в анализе частотного поведения аппарата вентиляции в ответ на внешние колебания воздуха, значительно превышающие обычную частоту дыхания.

Исследования [5, 6, 7], выполненные у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, продемонстрировали высокую значимость показателей осцилляторной механики дыхания для диагностики обструктивных заболеваний легких. Данные Л. Д. Кирюхиной и др. свидетельствуют об информативности модификации метода ФО – импульсной осциллометрии в выявлении нарушений

проходимости дыхательных путей у пациентов с туберкулезом легких (ТЛ) [2, 4]. Диагностические возможности модификации метода ФО у больных туберкулезом до настоящего времени не уточнены.

Цель исследования: определить диагностическую значимость метода ФО в изучении вентиляционных нарушений у больных ТЛ.

Материалы и методы

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на спироанализаторе Custo Vit фирмы Custo Med (Германия) методами СМ и ФО. Измерения ДИ выполнялись последовательно при частоте осцилляций 8, 12, 16 Гц: Rfo – ДИ при дыхательном объеме, Rin – ДИ на уровне вдоха при спокойном дыхании, Rex – ДИ на уровне выдоха при спокойном дыхании. До настоящего времени система интерпретации результатов, нормативы метода ФО отсутствуют, поэтому результаты измерения ДИ (Rfo, Rin, Rex в кПа/л/с) оценивали по разработанным нами критериям.

Обследована группа условно здоровых лиц (1-я группа, $n = 22$). Выявлена зависимость ДИ от пола (у женщин ДИ выше, чем у мужчин) и от фазы дыхания (при вдохе показатели ниже, чем при выдохе). По мере нарастания частоты осцилляции ДИ практически не менялся, то есть частотной зависимости (ЧЗ) ДИ в группе здоровых лиц не было, вентиляция была равномерной. Установлены воспроизводимость (табл. 1), нормальные значения показателей ДИ (табл. 2), которыми мы руководствовались при оценке индивидуальных значений ДИ обследованных пациентов. Индексы ЧЗ ДИ рассчитывали по формуле: $\text{ЧЗ ДИ (\%)} = (\text{ДИ } 8 \text{ Гц} - \text{ДИ } 16 \text{ Гц}) / \text{ДИ } 8 \text{ Гц} \cdot 100\%$. Индек-

сы ЧЗ ДИ у здоровых лиц в целом по группе составили: ЧЗ Rfo,% – $4,06 \pm 2,08$; ЧЗ Rin,% – $3,04 \pm 2,64$; ЧЗ Rex,% – $4,59 \pm 2,57$. Разработаны диагностические критерии бронхиальной обструкции при использовании метода ФО: повышение параметров ДИ (Rfo, Rin, Rex) и/или ЧЗ ДИ. Бронхиальную обструкцию диагностировали при значениях Rfo, Rin, Rex, превышающих верхние границы нормальных значений (табл. 2), и/или при значениях индексов ЧЗ ДИ, превышающих индексы ЧЗ ДИ здоровых лиц.

Обследовано 310 больных ТЛ (2-я + 3-я группа) в возрасте от 18 до 62 лет. В большинстве случаев (у 189/310 (61%) пациентов) процесс в легких был распространенным (более 3 сегментов), сопровождался распадом (у 217/310 (70%) пациентов) и бактериовыделением (у 174/310 (56,1%) человек). По клиническим формам ТЛ состав больных был однородным, в подавляющем большинстве случаев [217/310 (70%)] диагностировали инфильтративный туберкулез. Наблюдаемые пациенты с ТЛ разделены на две группы: 2-ю группу составили 229 пациентов с нарушениями бронхиальной проходимости, диагностированными СМ, ФО, 3-ю группу – 81 пациент без функциональных признаков бронхиальной обструкции.

Для оценки степени сопряженности ДИ и показателей СМ, отражающих состояние бронхиальной проходимости, проведен корреляционный анализ (табл. 3). Для большинства показателей выявлена достоверная связь. Для показателей ДИ установленная связь носила отрицательный характер, то есть повышение значений ДИ сопровождается снижением ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, ПСВ, МСВ₇₅, МСВ₅₀, МСВ₂₅. Поскольку при бронхиальной обструкции показатели СМ снижаются, а значения ДИ возрас-

Таблица 1. Значения воспроизводимости показателей дыхательного импеданса здоровых лиц
Table 1. Reproducibility of viscous respiratory resistance rates of healthy individuals

Показатели ДИ	Воспроизводимость показателей					
	мужчины			женщины		
	частота осцилляций, Гц					
	8	12	16	8	12	16
Rfo, кПа/л/с	0,08	0,06	0,05	0,08	0,05	0,03
Rin, кПа/л/с	0,07	0,06	0,05	0,07	0,03	0,03
Rex, кПа/л/с	0,1	0,07	0,06	0,08	0,07	0,04

Таблица 2. Верхние границы нормальных значений показателей дыхательного импеданса
Table 2. Upper limits of normal values of viscous respiratory resistance rates

Показатели ДИ	Верхние границы нормальных значений показателей					
	мужчины			женщины		
	частота осцилляций, Гц					
	8	12	16	8	12	16
Rfo, кПа/л/с	0,32	0,28	0,27	0,36	0,31	0,29
Rin, кПа/л/с	0,28	0,25	0,24	0,32	0,26	0,26
Rex, кПа/л/с	0,37	0,32	0,30	0,38	0,35	0,32

Таблица 3. Коэффициенты корреляции параметров дыхательного импеданса и показателей СМ у больных туберкулезом легких

Table 3. Correlation coefficients of viscous respiratory resistance parameters and SM parameters in patients with pulmonary tuberculosis

Параметры	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	ПСВ	МСВ ₇₅	МСВ ₅₀	МСВ ₂₅
Rfo 8 Гц	-0,456	-0,428	-0,442	-0,475	-0,495	-0,427
Rin 8 Гц	-0,371	-0,398	-0,383	-0,398	-0,433	-0,396
Rex 8 Гц	-0,407	-0,388	-0,389	-0,430	-0,443	-0,380
Rfo 12 Гц	-0,394	-0,360	-0,399	-0,413	-0,456	-0,389
Rin 12 Гц	-0,334	-0,360	-0,319	-0,357	-0,411	-0,352
Rex 12 Гц	-0,367	-0,320	-0,378	-0,400	-0,440	-0,351
Rfo 16 Гц	-0,262	-0,239	-0,318	-0,314	-0,339	-0,265
Rin 16 Гц	-0,258	-0,267	-0,308	-0,320	-0,357	-0,255
Rex 16 Гц	-0,214	-0,159	-0,263	-0,244	-0,274	-0,220

Примечание: значения коэффициентов корреляций, выделенные жирным шрифтом, статистически значимы на уровне $p < 0,05$ или $p < 0,01$

тают, выявленная статистически значимая взаимосвязь этих показателей свидетельствует о том, что они отражают один и тот же процесс, а именно обструкцию бронхов.

Средние значения показателей ДИ здоровых лиц и больных ТЛ представлены на рис. 1. У больных с нарушениями бронхиальной проходимости (2-я группа) значения ДИ при всех частотах исследования превышали таковые здоровых и больных без функциональных признаков обструкции. У пациентов 2-й группы зарегистрирована ЧЗ ДИ (ДИ при 8 Гц значимо превышал ДИ при 12, 16 Гц). Индексы ЧЗ ВДС у лиц с обструктивными нарушениями были следующими: ЧЗ Rfo – 17,9%; ЧЗ Rin – 21,9%; ЧЗ Rex – 18,1%, существенно превышали таковые у лиц 1-й и 3-й групп ($p < 0,001$). У больных без вентиляционных нарушений (3-я группа) средние значения показателей ДИ не превышали значений здоровых лиц, ЧЗ ДИ не установлена.

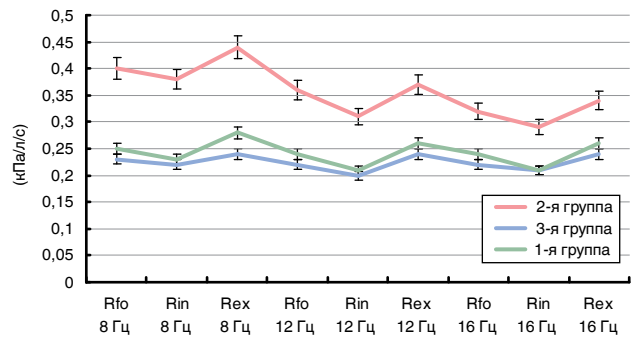


Рис. 1. Показатели дыхательного импеданса у здоровых лиц (1-я группа) и больных ТЛ (2-я, 3-я группа)
Fig. 1. Viscous respiratory resistance rates in healthy individuals (Group 1) and pulmonary tuberculosis patients (Groups 2, 3)

Результаты изучения состояния бронхиальной проходимости комплексом методов (СМ и ФО) у исследуемых пациентов (2-я + 3-я группа) представлены на рис. 2. Обструктивные нарушения

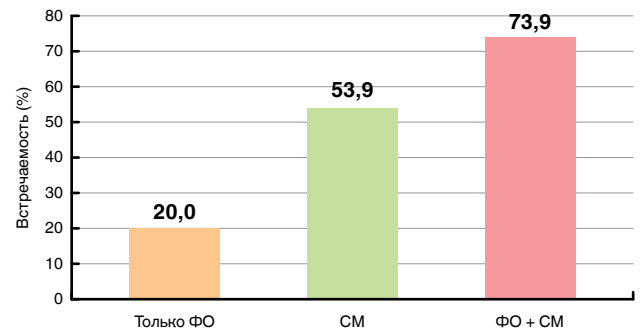


Рис. 2. Частота выявления вентиляционных нарушений у больных ТЛ (2-я + 3-я группа) методами форсированных осцилляций, спирометрии
Fig. 2. The frequency of detection of ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients (Groups 2 and 3) by the forced oscillation test, spirometry

вентиляционной способности легких, выявленные методом СМ, зарегистрированы у 167/310 (53,9%) больных. Измерение ДИ методом ФО позволило выявить нарушения проходимости бронхов допол-

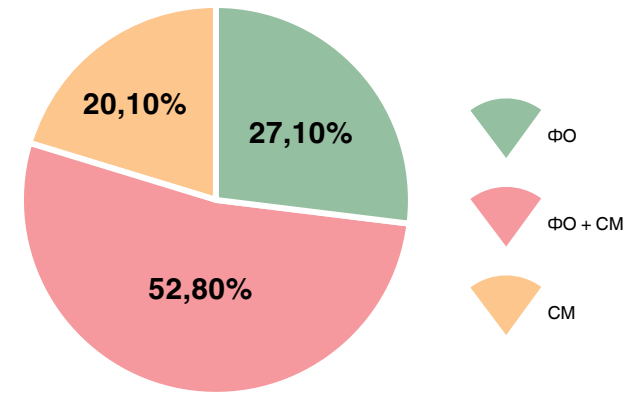


Рис. 3. Частота изменений параметров методов форсированных осцилляций и спирометрии у больных 2-й группы
Fig. 3. Frequency of changes in parameters of forced oscillation and spirometry methods in patients from Group 2

нительно у 62/310 (20%) человек, у которых по данным метода СМ, отсутствовала бронхообструкция. Исследование комплексом методов (СМ и методом ФО) выявило обструкцию бронхов у 223/310 (73,9%) больных.

У большинства [121/229 (52,8%)] лиц с вентиляционными нарушениями (2-я группа) отмечалось одновременное изменение параметров ДИ и СМ, только повышение ДИ – у 62/229 (27,1%) пациентов и только снижение показателей СМ – у 46/229 (20,1%) (рис. 3). В целом у больных этой группы изменения параметров ДИ выявлены в 79,9% (183/229) наблюдений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности улучшения выявления вентиляционных нарушений у больных ТЛ путем исследования ДИ методом ФО.

Заключение

Метод ФО является информативным методом диагностики вентиляционных нарушений и повышает частоту ее выявления у больных ТЛ на 20%. Для оптимизации диагностики обструктивных вентиляционных нарушений, наряду со стандартным методом СМ, целесообразно исследование ДИ методом ФО.

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. Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В., Белевский А. С., Лещенко И. В., Овчаренко С. Н., Шмелев Е. И., Чучалин А. Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20.
2. Кирюхина Л. Д., Володич О. С., Денисова Н. В., Нефедова Н. Г., Ковалева С. А., Арчакова Л. И. Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 34-40.
3. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-23.
4. Чушкин М. И., Попова Л. А., Отс О. Н., Стручков П. В. Стандартизация спирометрии: как улучшить результат // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 26-32.
5. Nakagava M., Nattori N., Haruta Y. et al. Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients // Respirology. – 2018. – Vol. 20. – P. 87-94.
6. Piorunek T., Kostrzewska M., Cofta S. et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease // Adv. Exp. Med. Biol. – Neuroscience and Respiration. – 2015. – Vol. 838. – P. 47-52.
7. Pisi R., Aiello M., Zanini A. et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 1191-1197.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: (383) 203-83-57, (383) 203-78-25, 203-83-65.

Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Вохминова Людмила Геннадьевна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики.
E-mail: nniit@sibnet.ru

REFERENCES

1. Aysanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Ovcharenko S.N., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the procedure for making clinical decisions. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 13-20. (In Russ.)
2. Kiryukhina L.D., Volodich O.S., Denisova N.V., Nefedova N.G., Kovaleva S.A., Archakova L.I. Impulse oscillometry in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 34-40. (In Russ.)
3. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Y., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal clinical recommendations of the Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*, 2014, no. 6, pp. 11-23. (In Russ.)
4. Chushkin M.I., Popova L.A., Ots O.N., Struchkov P.V. Standardization of spirometry: how to improve the result. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 2, pp. 26-32. (In Russ.)
5. Nakagava M., Nattori N., Haruta Y. et al. Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients. *Respirology*, 2018, vol. 20, pp. 87-94.
6. Piorunek T., Kostrzewska M., Cofta S. et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Exp. Med. Biol. Neuroscience and Respiration*, 2015, vol. 838, pp. 47-52.
7. Pisi R., Aiello M., Zanini A. et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2015, vol. 10, pp. 1191-1197.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.
Phone/Fax: (383) 203-83-57, (383) 203-78-25, 203-83-65.

Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: zhukovaem@ngs.ru

Lyudmila G. Vokhminova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostics Department.
Email: nniit@sibnet.ru



Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях

Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, Е. П. ШИЛОВА¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Н. П. ДОКТОРОВА⁴

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁴ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить степень специфической сенсибилизации по результатам внутрикожных иммунодиагностических тестов у детей с разным проявлением туберкулезной инфекции в современных эпидемических условиях.

Материалы и методы. Изучена степень туберкулиновой сенсибилизации у 299 детей разного возрастного периода (0-14 лет), взятых на диспансерный учет в 2018-2019 гг. По результатам пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) изучена степень специфической сенсибилизации у детей с «выражом» туберкулиновых проб (ВТП) ($n = 102$) и инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) 2 года и более ($n = 165$) при семейном контакте с МБТ+ и при здоровом окружении, а также у 145 пациентов до 14 лет с локальным туберкулезом органов дыхания.

Результаты. У детей с ВТП из семейного контакта и из здорового окружения преобладала умеренная сенсибилизация к туберкулину. По результатам пробы с АТР высокую степень сенсибилизации определяли в 4,7 раза чаще у детей с ВТП из семейного контакта. У детей из здорового окружения в 2,4 раза чаще регистрировали отрицательные реакции на пробу с АТР. У 73% инфицированных МБТ детей ежегодные реакции на пробу Манту имели умеренный монотонный характер. Гиперергические реакции на пробу с АТР у инфицированных детей из контакта встречались в 10 раз чаще, чем из здорового окружения. Установлена прямая зависимость высокой степени сенсибилизации активной *M. tuberculosis* от наличия контакта с больным туберкулезом МБТ+ ($\chi^2 < 0,001, p < 0,05$). При ВТП и инфицировании МБТ 2 года и более выраженные и гиперергические реакции на пробу с АТР регистрировались с одинаковой частотой и не зависели от сроков и длительности инфицирования. Критерием высокого риска и предиктором развития заболевания является высокая сенсибилизация организма активной *M. tuberculosis*, что определяется у больных туберкулезом по пробе с АТР в 6 чаще, чем по пробе Манту (ОШ (OR) 5,951, 95%-ный ДИ (CI) 3,548 и 9,981). Значения полученных результатов важны при отборе детей в группы высокого риска по заболеванию и при назначении профилактического лечения.

Ключевые слова: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, туберкулин в стандартном разведении, проба с АТР, диаскинтест, сенсибилизация МБТ, специфическая сенсибилизация, «выраж» туберкулиновых проб, инфицирование МБТ

Для цитирования: Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 47-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>

Immunodiagnostic Tests in the Assessment of Specific Sensitization to *M. tuberculosis* in Children under the Current Epidemic Situation

L. V. PODDUBNAYA¹, E. P. SHILOVA¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, N. P. DOKTOROVA⁴

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

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

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the degree of specific sensitization according to the results of intradermal immunodiagnostic tests in children with different manifestations of tuberculosis infection under the current epidemic situation.

Subjects and Methods. The degree of tuberculin sensitization was studied in 299 children from different age groups (0-14 years old) who were registered for dispensary follow-up in 2018-2019.

Based on the results of a tuberculosis recombinant allergen test (TRA), the degree of specific sensitization was studied in children with tuberculin tests conversion ($n = 102$) and infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) for 2 years or more ($n = 165$) exposed to tuberculous infection in their families and from healthy environment, and 145 patients under 14 years old with local respiratory tuberculosis.

Results. Moderate sensitization to tuberculin predominated in children with converted tuberculin test exposed to tuberculous infection in their families and those from healthy environments. According to the results of TRA test, a high degree of sensitization was observed 4.7 times more frequently in children with tuberculin test conversion exposed to tuberculosis in their families. In children from healthy environments, negative responses to TRA test were registered 2.4 times more frequently. In 73% of children infected with MTB, results of annual Mantoux tests didn't differ much. Hyperergic reactions to TRA test in infected children exposed to tuberculous infection were 10 times more frequent than in those from healthy environments. A direct correlation was found between the high degree of sensitization to active *M. tuberculosis* and exposure to a tuberculosis case with a positive result of sputum test ($\chi^2 < 0.001, p < 0.05$). In the case of converted tuberculin test and infection with *M. tuberculosis* for 2 years or more, pronounced and hyperergic reactions to TRA test were registered with equal frequency and did not depend on the timing and duration of infection. A high risk factor and predictor of the disease development is high sensitization of the host to active *M. tuberculosis* which is found in

patients with tuberculosis using TRA test six times more frequently versus Mantoux test (OR 5.951, 95% CI 3.548 and 9.981). The demonstrated results are important for the identification of children facing a high risk to develop active tuberculosis and preventive treatment prescription.

Key words: Mantoux test with 2 TU PPD-L, standard dilution of tuberculin, TRA test, diaskintest, MTB sensitization, specific sensitization, conversion of tuberculin test, infection with *M. tuberculosis*

For citations: Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Immunodiagnostic tests in the assessment of specific sensitization to *M. tuberculosis* in children under the current epidemiological situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 47-54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>

Для корреспонденции:

Поддубная Людмила Владимировна
E-mail: podd@ngs.ru

Correspondence:

Ludmila V. Poddubnaya
Email: podd@ngs.ru

Основной задачей противотуберкулезной работы среди детей и подростков является предупреждение развития активного туберкулеза. Только адекватное формирование групп высокого риска по заболеванию туберкулезом и своевременное проведение профилактического лечения позволяют решить эту задачу [1, 7]. Решение начинается со скрининга – массового обследования детей и подростков с применением внутрикожных иммунологических проб, вызывающих реакцию гиперчувствительности замедленного типа, у лиц, инфицированных микобактериями [5]. При этом каждая проба выполняет определенную функцию: проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина ППД-Л (далее проба Манту) позволяет установить поствакцинальную аллергию (ПВА), первичное инфицирование МБТ («вираж» туберкулиновых проб – ВТП), гиперергические и нарастающие реакции на туберкулин. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (далее проба с АТР) позволяет установить иммунологические изменения, связанные с присутствием в организме метаболически активных *M. tuberculosis* [3, 6]. Среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР показатель выявляемости больных туберкулезом, лиц с посттуберкулезными изменениями и латентной туберкулезной инфекцией в десятки раз выше по сравнению с пробой Манту [9]. Результаты внутрикожных проб (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с АТР) позволяют определить степень выраженности гиперчувствительности замедленного типа, а значит, и степень сенсibilизации организма: слабую, умеренную, выраженную и гиперергическую [4]. Благодаря различию антигенного состава туберкулина и АТР появилась и возможность установить истинную специфическую сенсibilизацию организма, обусловленную активной *M. tuberculosis*.

Цель исследования: изучить степень специфической сенсibilизации по результатам внутрикожных иммунодиагностических тестов у детей с разным проявлением туберкулезной инфекции в современных эпидемических условиях.

Материал и методы

Проанализированы результаты пробы Манту и пробы с АТР у 299 детей в возрасте 0-14 лет (152 мальчика и 147 девочек), взятых на диспансерный учет у фтизиатра в 2018-2019 гг. У всех исключен локальный

туберкулез при проведении общеклинических и лучевых методов обследования (при положительной пробе с АТР выполнена компьютерная томография органов грудной клетки). Проведен анализ выраженности реакции на пробу Манту у детей разного возраста (0-3 года – у 69, 4-7 лет – у 159 и 8-14 лет – у 71 человека). По результатам анализа туберкулинограмм определены средний возраст регистрации ВТП и факт наступления первичного туберкулезного инфицирования. Конверсия отрицательных реакций в положительную, не связанная с вакцинацией против туберкулеза, или нарастание реакции на фоне ПВА в течение года на 6 мм и более (ВТП) указывает на недавнее инфицирование ребенка. По результатам внутрикожных иммунологических проб изучена степень специфической сенсibilизации у детей с ВТП из разных эпидемических условий, проведен анализ результатов реакции на аллергены туберкулезные у детей с разным статусом инфекционного иммунного ответа.

Для определения выраженности специфической сенсibilизации при активном туберкулезе изучены результаты пробы Манту и пробы с АТР у 145 детей до 14 лет включительно с локальным туберкулезом органов дыхания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики на персональном компьютере и с использованием онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>). Для статистической оценки различий качественных признаков использован анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для анализа силы и направления связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (Odds Ratio – OR) с расчетом для него 95%-ного доверительного интервала (CI). Для сравнения относительных величин и средних значений в двух выборках применялся t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты пробы Манту у детей разного возраста представлены в табл. 1. У детей раннего возраста отрицательные и сомнительные результаты пробы регистрировались с одинаковой частотой

(14,5 ± 4,2%), что было чаще, чем в других возрастных группах, $p < 0,05$. В дошкольном возрасте (4-7 лет) в 94,9 ± 1,7% регистрировали положительные реакции. Отмечена высокая прямая положительная связь роста частоты положительных проб с увеличением возраста ребенка (коэффициент корреляции Спирмена + 0,870), что указывает на возрастающую вероятность встречи детей с микобактериальной инфекцией по мере взросления. Положительные пробы у большинства детей (94,9%) дошкольного возраста указывают на снижение потребности в ревакцинации БЦЖ.

Распределение положительных реакций пробы Манту по степени выраженности у детей разных возрастных групп приведено в табл. 2. Во всех возрастных группах преобладали умеренные реакции, в дошкольном возрасте статистически значимо чаще, чем в раннем возрасте (58,9 ± 4,0 и 40,8 ± 7,0%; $p = 0,025878$), и незначимо чаще, чем в 8-14 лет (58,9 ± 4,0 и 47,1 ± 6,1% соответственно; $p = 0,107197$). Слабая степень выраженности туберкулиновой реакции встречалась почти с одинаковой частотой во всех возрастных группах детей, $p > 0,05$. Выраженные реакции статистически значимо чаще были у детей раннего возраста по сравнению с возрастом 4-7 лет (28,6 ± 6,4 и 13,9 ± 2,7% соответственно; $p = 0,036621$) и незначимо чаще у детей в возрасте 8-14 лет (28,6 ± 6,4 и 17,6 ± 4,6%; $p = 0,505711$). Гиперергические реакции на туберкулин встречались в каждой возрастной группе нечасто, составив в общем 6,0 ± 1,5%.

Таким образом, у пациентов из разных возрастных групп преобладали умеренные и слабые реак-

ции на пробу Манту, в единичных случаях встречались гиперергические реакции. Такие реакции могут быть обусловлены как сенсибилизацией организма вакцинным штаммом БЦЖ (ПВА у привитых БЦЖ), нетуберкулезными микобактериями, так и вирулентным штаммом МБТ, что не позволяет установить наличие метаболически активных вирулентных микобактерий в организме ребенка, чтобы выделить группу риска по заболеванию туберкулезом [2, 7]. По данным Е. П. Шиловой и др., согласно анализу результатов пробы Манту, длительность ПВА составляла от 1 до 7 лет, при этом у ⅓ детей продолжительность ПВА была до 3 лет (в среднем 2,9 ± 1,2 года). ПВА характеризовалась в большинстве случаев слабой и умеренной степенью реакций на туберкулин, в единичных случаях (4,7 ± 0,8%) – высокой (папула 15 мм и более) [10]. Преобладание умеренных и слабых реакций на стандартное разведение туберкулина снижает роль пробы Манту в диагностике туберкулеза, не дает правильного представления о самой туберкулезной инфекции.

Далее нами изучены результаты иммунологических проб у 102 детей с ВТП из разных эпидемических условий: 37 – из семейного контакта с больными туберкулезом МБТ+ составили 1-ю группу, 65 детей из здорового окружения – 2-ю группу. По результатам пробы Манту средний возраст детей с ВТП составил 3,9 ± 1,1 года: у детей 1-й группы – 3,3 ± 1,3 года, у детей 2-й группы – 4,2 ± 1,0 года; $p_t > 0,05$. Отмечено, что в условиях семейного контакта дети инфицируются в более раннем возрасте, чем дети из здорового окружения. Так, дети с ВТП в возрасте 1-2 лет встречались в 12 раз чаще

Таблица 1. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в разных возрастных группах

Table 1. Mantoux test results with 2 TU PPD-L in different age groups

Результат пробы Манту	1-3 года, n = 69		4-7 лет, n = 159		8-14 лет, n = 71		Всего, n = 299	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	а		б		в			
Отрицательный	10*	14,5 ± 4,2	4*	2,5 ± 1,2	3*	4,2 ± 2,3	17	5,7
Сомнительный	10*	14,5 ± 4,2	4*	2,5 ± 1,2	0*	-	14	4,7
Положительный	49*	71,0 ± 5,4	151	94,9 ± 1,7	68	95,8 ± 2,4	268	89,6

Примечание: t-критерий Стьюдента * а-б; а-в, $p < 0,05$

Таблица 2. Распределение положительных реакций пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л по степени выраженности у детей разного возраста

Table 2. Distribution of positive responses to Mantoux test with 2 TU PPD-L by the intensity of reaction in children of different ages

Степень выраженности реакций	Возраст детей			Всего, n = 268, абс. (%)
	1-3 года, n = 49, абс. (%)	4-7 лет, n = 151, абс. (%)	8-14 лет, n = 68, абс. (%)	
Слабая	13 (26,5 ± 6,3)	32 (21,3 ± 3,3)	19 (27,9 ± 5,4)	64 (23,9 ± 2,6)
Умеренная	20 (40,8 ± 7,0)*	89 (58,9 ± 4,0)*	32 (47,1 ± 6,1)	141 (52,6 ± 3,1)
Выраженная	14 (28,6 ± 6,4)*	21 (13,9 ± 2,8)*	12 (17,6 ± 4,6)	47 (17,5 ± 2,3)
Гиперергическая	2 (4,1 ± 2,8)	9 (5,9 ± 1,9)	5 (7,4 ± 3,1)	16 (6,0 ± 1,5)
Среднее значение	12,1 ± 1,8	13,5 ± 1,9	12,3 ± 2,4	-

Примечание: t-критерий Стьюдента $p < 0,05$ между результатами в одной строке, отмеченными *

в 1-й группе, чем во 2-й ($35,1 \pm 7,8$ и $3,1 \pm 2,1\%$ соответственно; $p = 0,000141$). Среди 1-й и 2-й групп большую долю составили дети в возрасте 3-5 лет – $56,7 \pm 8,1\%$ ($n = 21$) и $76,9 \pm 5,2\%$ ($n = 50$) соответственно; $p_t = 0,038398$. Туберкулиновая реакция по степени выраженности у детей 1-й группы не отличалась от таковой во 2-й группе (табл. 3). У детей обеих групп чаще определялась умеренная реакция на пробу Манту ($62,2 \pm 7,9$ и $56,9 \pm 6,1\%$ соответственно; $p_{\chi^2} = 0,606$). Гиперергические реакции несколько чаще, но статистически не значимо регистрировали у детей 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($13,5 \pm 5,6$ и $6,1 \pm 2,9\%$ соответственно; $p = 0,208$). Т. е. в данном исследовании семейный контакт с туберкулезной инфекцией не влиял на частоту формирования гиперергической реакции. Шанс выявить высокую (выраженную и гиперергическую) реакцию на пробу Манту в группах был одинаков (ОШ (OR) 0,833, 95%-ный ДИ (CI) 0,340 и 2,043; $p > 0,05$).

Таким образом, первичное инфицирование (ВТП) чаще происходило: у детей из семейного контакта с больными туберкулезом (МБТ+) в раннем возрасте (до 2 лет), у детей из здорового семейного окружения – в возрасте 3-5 лет. При ВТП у детей обеих групп преобладала умеренная степень сенсibilизации к туберкулину.

Критерием уточнения этиологии сенсibilизации и формирования группы высокого риска заболевания туберкулезом является проба с АТР [8, 9]. Как видно из табл. 4, у детей 2-й группы в $83,1 \pm 4,6\%$ регистрировали отрицательные реакции на пробу с АТР, в 1-й группе – у $35,1 \pm 7,8\%$; $p_{\chi^2} < 0,001$. У 64,9% детей 1-й группы были сомнительные ($21,6 \pm 6,8\%$) или положительные ($43,3 \pm 8,1\%$) результаты пробы с АТР, у пациентов 2-й группы только у 16,9% ($1,5 \pm 1,5$ и $15,4 \pm 4,5\%$ соответственно);

$p = 0,003304$. Это указывает, что разница по частоте сомнительные + положительные пробы между группами статистически высокозначима и в 1-й группе детей (с семейным контактом с больными туберкулезом, МБТ+) она выше. Степень выраженности положительных реакций на пробу с АТР у детей 1-й и 2-й групп представлена в табл. 4. Умеренные реакции в группах регистрировали с одинаковой частотой ($8,1$ и $7,7\%$); выраженные – встречались у детей 1-й группы значимо чаще, чем во 2-й ($16,2$ и $1,5\%$ соответственно; $p_{\chi^2} = 0,005$). Частота развития гиперергической реакции на пробу с АТР у детей 1-й группы также была статистически значимо выше, чем во 2-й группе ($p_{\chi^2} = 0,046$). Высокая степень сенсibilизации организма к *M. tuberculosis* (гиперергические и выраженные реакции на пробу с АТР) определялась чаще у детей 1-й группы (13 из 37; $35,1 \pm 7,8\%$), чем 2-й группы (5 из 65; $7,7 \pm 3,3\%$ соответственно; $p_{\chi^2} < 0,001$). Шанс развития высокой степени сенсibilизации организма МБТ по результатам пробы с АТР у детей из семейного контакта (1-я группа) был в 6 раз выше по сравнению с детьми из здорового окружения (2-я группа) (ОШ (OR) = 6,500, 95%-ный ДИ (CI) 2,090 и 20,220; $p < 0,05$).

Обращает внимание, что у детей с ВТП высокая степень сенсibilизации на стандартное разведение туберкулина (проба Манту) определялась у 30 (29,4%) из 102, из них 20/30 (66,7%) были из здорового окружения. Выраженные реакции на пробу с АТР имели 18 (17,4%) из 102 пациентов, из них только 5/18 (27,8%) детей были из здорового окружения (4-я группа), а остальные 13/18 (72,2%) – из контактов с больным туберкулезом (3-я группа). При формировании группы высокого риска по туберкулезу, как правило, учитывается высокая сте-

Таблица 3. Степень выраженности туберкулиновых реакций у детей с ВТП

Table 3. The degree of intensity of tuberculin reactions in children with tuberculin test conversion

Группы наблюдения	Всего, n	Слабая	Умеренная	Выраженная	Гиперергическая
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Всего	102	12 (11,8 ± 3,2)	60 (58,8 ± 4,9)	21 (20,6 ± 4,0)	9 (8,8 ± 2,8)
1-я группа	37	4 (10,8 ± 5,1)	23 (62,2 ± 7,9)	5 (13,5 ± 5,6)	5 (13,5 ± 5,6)
χ^2 (1-я группа – 2-я группа)		$p = 0,822$	$p = 0,606$	$p = 0,183$	$p = 0,208$
2-я группа	65	8 (12,3 ± 4,1)	37 (56,9 ± 6,1)	16 (24,6 ± 5,3)	4 (6,1 ± 2,9)

Таблица 4. Частота выраженности реакции на пробу с АТР у детей 1-й и 2-й групп

Table 4. The frequency of intensity of the response to TRA test in children from Groups 1 and 2

Наименования	Отрицательная реакция	Сомнительная реакция	Положительные реакции			
			умеренная	выраженная	гиперергическая	всего
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Всего, n = 102	67 (65,7 ± 4,7)	9 (8,8 ± 2,8)	8 (7,8 ± 2,7)	7 (6,9 ± 2,5)	11 (10,8 ± 3,1)	26 (25,5 ± 4,3)
1-я группа, n = 37	13 (35,1 ± 7,8)	8 (21,6 ± 6,8)	3 (8,1 ± 4,5)	6 (16,2 ± 6,0)	7 (18,9 ± 6,4)	16 (43,3 ± 8,1)
χ^2 (1-я группа – 2-я группа)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,941$	$p = 0,005$	$p = 0,046$	$p = 0,002$
2-я группа, n = 65	54 (83,1 ± 4,6)	1 (1,5 ± 1,5)	5 (7,7 ± 3,3)	1 (1,5 ± 1,5)	4 (6,2 ± 2,9)	10 (15,4 ± 4,5)

пень сенсibilизации, выявляемая при пробе с АТР, определяемая в 4,7 раза чаще у детей из семейного контакта, чем у детей из здорового окружения, что позволяет дифференцированно подходить к выбору режима превентивного лечения. В соответствии с действующими нормативными документами, детям с выраженными и гиперергическими реакциями на пробу с АТР показано превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами курсом 6 мес., что было показано 35% детей 1-й группы (13 из 37) и 7,7% – 2-й группы (5 из 65). Таким образом, при подтвержденной высокой сенсibilизации МБТ по результатам пробы с АТР дети из семейного контакта в 6 раз чаще нуждались в применении длительного курса (6 мес.) превентивного лечения по сравнению с детьми из здорового окружения (ОШ (OR) 6,500, 95%-ный ДИ (CI) 2,090 и 20,220; $p = 0,05$). Большинство детей с ВТП (54 из 65, 83%) из здорового окружения с отрицательными пробами на АТР не нуждались в химиопрофилактике (ОШ (OR) 5,891, 95%-ный ДИ (CI) 1,524 и 22,778; $p = 0,05$). Таким образом, с учетом степени выраженности реакции на пробу с АТР и наличия факторов риска при взятии на диспансерный учет реализуется дифференцированный подход к назначению превентивной химиотерапии при обязательном дальнейшем мониторинге за реакцией на АТР [2].

Степень специфической сенсibilизации по результатам внутрикожных иммунодиагностических тестов изучили у 165 инфицированных МБТ детей. Дети с положительной в течение 2 лет и более пробой Манту составили 3-ю и 4-ю группы наблюдения: в 3-й группе было 89 детей из семейного контакта с больным туберкулезом МБТ+ в 4-й группе – 76 детей из здорового семейного окружения.

В табл. 5 представлено динамическое наблюдение результатов пробы Манту в 3-й и 4-й группах детей. Отмечено, что у детей из семейного контакта

(3-я группа) и из здорового окружения (4-я группа) статистических различий в частоте динамических изменений туберкулиновой сенсibilизации не получено ($76,4 \pm 4,5$ и $68,2 \pm 5,7\%$; $p_t = 0,094319$). Следует учитывать, что в 4-й группе не удалось проследить динамику у 76 детей, а только у 66, что снижает ценность полученной информации (табл. 5). При динамическом наблюдении частота увеличения размера реакции до гиперергической в группах была примерно одинаковой ($6,7 \pm 2,7$ и $1,5 \pm 1,5\%$; $p_t = 0,094319$).

В табл. 6 представлены данные о выраженности реакции на пробу с АТР у детей 3-й и 4-й групп. Сомнительные и положительные реакции определялись у детей 3-й группы чаще, чем 4-й (39 из 89 и 10 из 76 соответственно; $p < 0,05$). Обращает внимание, что дети с гиперергическими реакциями в 3-й группе встречались значимо чаще, чем в 4-й группе (24 из 89 и 2 из 76; $p_{\chi^2} < 0,001$). Выраженная сенсibilизация антигенами МБТ (выраженные + гиперергические реакции) на АТР у детей 3-й группы встречалась статистически значимо чаще, чем 4-й ($34,8 \pm 5,1$ и $9,2 \pm 3,3\%$ соответственно; $p_t = 0,000042$).

При сравнении специфической сенсibilизации по результатам пробы с АТР у детей с ВТП и у детей, инфицированных МБТ уже 2 года и более, установлено, что умеренные реакции чаще встречались у детей с ВТП ($p < 0,05$ ТКФ), а выраженные и гиперергические реакции отмечены практически с одинаковой частотой (табл. 7), т. е. частота высокой степени специфической сенсibilизации у детей не зависела от длительности инфицирования (ОШ (OR) 0,716, 95%-ный ДИ (CI) 0,383 и 1,338; $p > 0,05$).

Для определения специфической сенсibilизации у детей с активным туберкулезом изучены результаты пробы Манту и пробы с АТР у 145 детей

Таблица 5. Динамическое наблюдение результатов пробы Манту у детей 3-й и 4-й групп

Table 5. Follow-up of changes in the response to Mantoux test in children from Groups 3 and 4

Результаты пробы Манту при динамическом наблюдении	3-я группа, $n = 89$	4-я группа, $n = 66$	Всего, $n = 155$
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Монотонные реакции	68 (76,4 ± 4,5)	45 (68,2 ± 5,7)	113 (72,9 ± 3,6)
С нарастанием на 4 мм и >	21 (23,6 ± 4,5)	21 (31,8 ± 5,7)	42 (27,1 ± 3,6)
В том числе до гиперергических	6 (6,7 ± 2,7)	1 (1,5 ± 1,5)	7 (4,5 ± 1,6)

Таблица 6. Реакции на пробу с АТР у детей 3-й и 4-й групп

Table 6. Responses to TRA test in children from Groups 3 and 4

Группы	Всего, n	Отрицательная реакция, абс. (%)	Сомнительная реакция, абс. (%)	Положительные реакции			
				умеренная, абс. (%)	выраженная, абс. (%)	гиперергическая, абс. (%)	всего, абс. (%)
				2 (1,2 ± 0,9)	12 (7,3 ± 2,0)	26 (15,7 ± 2,8)	40 (24,2 ± 3,3)
3-я группа	89	50 (56,3 ± 5,2)	8 (8,9 ± 3,0)	0	7 (7,9 ± 2,8)	24 (26,9 ± 4,7)	31 (34,8 ± 5,1)
χ^2 (3-я группа – 4-я группа)		$p < 0,001$	$p < 0,031$	$p = 0,124$	$p = 0,752$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
4-я группа	76	66 (86,9 ± 3,9)	1 (1,3 ± 1,3)	2 (2,6 ± 1,8)	5 (6,6 ± 2,8)	2 (2,6 ± 1,8)	9 (11,8 ± 3,7)

Таблица 7. Степень сенсibilизации специфическими антигенами МБТ по результатам проб с АТР у детей с ВТП и детей, инфицированных МБТ 2 года и более

Table 7. Sensitization to specific *M. tuberculosis* antigens by TRA in children with tuberculin test conversion and children infected with *M. tuberculosis* for 2 years and more

Характер реакции на пробу с АТР	Дети с ВТП, n = 102, абс. (%)	Дети, инфицированные МБТ 2 года и более, n = 165, абс. (%)	χ^2	ТКФ
Отрицательная	67 (65,7 ± 4,7)	116 (70,3 ± 3,6)	$p = 0,430$	-
Сомнительная	9 (8,8 ± 2,8)	9 (5,4 ± 1,8)	-	$p > 0,05$
Умеренная	8 (7,8 ± 2,6)	2 (1,2 ± 0,8)	-	$p < 0,05$
Выраженная	7 (6,8 ± 2,5)	12 (7,3 ± 2,0)	-	$p > 0,05$
Гиперергическая	11 (10,9 ± 3,1)	26 (15,8 ± 2,8)	$p = 0,254$	-

Примечание: ТКФ – точный коэффициент Фишера

с локальным туберкулезом органов дыхания (рис.) Положительные и сомнительные результаты на пробу с АТР установлены у 95,2% (n = 138) детей, пробу Манту – у 95,9% (n = 139) детей (p > 0,05). В большинстве случаев (81,4%) реакции на пробу с АТР были гиперергическими (n = 91) и выраженными (n = 27). При пробе Манту эти реакции регистрировались в 44% случаев: гиперергические (n = 32) и выраженные (n = 32). Вероятность фиксации высокой сенсibilизации организма больного туберкулезом ребенка по пробе с АТР была в 6 раз выше, чем при пробе Манту (ОШ (OR) 5,951, 95%-ный ДИ (CI) 3,548 и 9,981; p < 0,05). Вероятность обнаружения гиперергической реакции при пробе с АТР в 5 раз выше, чем при пробе Манту (ОШ (OR) 5,531, 95%-ный ДИ 3,251 и 9,410; p < 0,05). Полученные результаты важны при отборе детей в группы высокого риска по заболеванию туберкулезом и при назначении профилактического лечения.

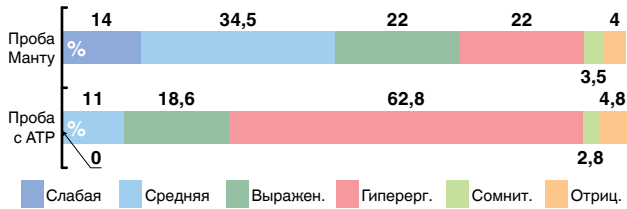


Рис. Результаты иммунодиагностических тестов у детей с локальным туберкулезом органов дыхания, n = 145

Fig. Results of immunodiagnostic tests in children with local respiratory tuberculosis, n = 145

Выводы

1. У детей, независимо от возраста, преобладали умеренные и слабые реакции на пробу Манту. Туберкулиновые реакции по степени выраженности у детей с ВТП при семейном контакте не отличались от таковых у детей из здорового семейного окруже-

ния. Такая ситуация снижает роль пробы в диагностике туберкулеза.

2. По результатам пробы с АТР высокую степень сенсibilизации (гиперергические и выраженные реакции) определяли в 4,7 раза чаще у детей с ВТП из семейного контакта, чем у детей из здорового окружения (35,1 ± 7,8 и 7,7 ± 3,3% соответственно; p = 0,001653). У детей из здорового семейного окружения в большинстве случаев регистрировали отрицательные реакции на АТР, что в 2,4 раза чаще, чем из контакта (83,1 ± 4,6 и 35,1 ± 7,8%; p < 0,05).

3. Дифференцированный подход к назначению превентивного лечения определяется степенью выраженности реакции на АТР и наличием семейного контакта с бактериовыделителем. У детей с ВТП из здорового окружения потребность в превентивной химиотерапии снижается в 6 раз (ОШ (OR) 5,891, 95%-ный ДИ (CI) 1,524 и 22,778).

4. Среди детей, инфицированных МБТ 2 года и более, у 73% реакции на пробу Манту имели монотонный характер (преимущественно умеренной степени), среди детей с нарастанием реакции – в каждом 6-м случае оно достигло гиперергических показателей. Влияния фактора риска (контакта с больным МБТ+) на увеличение реакций до гиперергических не установлено, p > 0,05.

5. Установлено, что гиперергические реакции на пробу с АТР у детей, инфицированных МБТ 2 года и более, при наличии семейного контакта с туберкулезом встречались в 10 раз чаще, чем при здоровом окружении (26,9 ± 4,7 и 2,6 ± 1,8%). При ВТП и длительном инфицировании МБТ выраженные и гиперергические реакции на АТР регистрировались с одинаковой частотой и не зависели от сроков и длительности инфицирования.

6. Вероятность выявления выраженной сенсibilизации организма ребенка по пробе с АТР в 6 раз выше, чем при применении пробы Манту (ОШ (OR) 5,951, 95%-ный ДИ (CI) 3,548 и 9,981). Наличие высокой сенсibilизации к МБТ указывает на высокий риск развития заболевания туберкулезом.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 358-362.
2. 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. – № 9. – С. 59-67.
3. Белова Е. В., Стаханов В. А. Диагностика туберкулезной инфекции у подростков на основе рекомбинантных белков *Mycobacterium tuberculosis* в учреждениях первичной медико-санитарной помощи // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 42.
4. Блум Б. Р. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. – М.: Медицина, 2002. – 534 с.
5. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – № 8. – С. 63-74.
6. 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. – № 3. – С. 121-129.
7. Слоготская 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. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – № 2. – С. 136-146.
8. Слоготская 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) // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-25.
9. Слоготская Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – № 11. – С. 46-58.
10. Шилова Е. П., Егошина И. Ю., Поддубная Л. В., Павленок И. В. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 2. – С. 27-31.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел./факс: 383-2-223204.
E-mail: rectorngmu@yandex.ru

Поддубная Людмила Владимировна
доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой.

Шилова Елена Петровна
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.

Кудлай Дмитрий Анатольевич
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины и
молекулярной иммунологии ФГБУ «Государственный
научный центр "Институт иммунологии"» Федерального
медико-биологического агентства.
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
профессор кафедры фармакологии Института фармации
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A. Efficiency of tuberculous recombinant allergen for early detection of tuberculous infection in children and adolescents in general medical services. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2016, no. 3, pp. 358-362. (In Russ.)
2. 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, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
3. Belova E.V., Stakhanov V.A. Diagnostics of tuberculous infection in adolescents basing on recombinant proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in primary medical care units. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 42. (In Russ.)
4. Blum B.R. *Tuberkulez. Patogenez, zaschita, kontrol*. [Tuberculosis. Pathogenesis, protection, control]. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 534 p.
5. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.)
6. 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, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
7. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sinitsyn 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. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2020, no. 2, pp. 136-146. (In Russ.)
8. 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, pp. 15-25. (In Russ.)
9. Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 11, pp. 46-58. (In Russ.)
10. Shilova E.P., Egoshina I.Yu., Poddubnaya L.V., Pavlenok I.V. Skin tests in the diagnostics of post-vaccinal and infection allergy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 2, pp. 27-31. (In Russ.)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.
Phone/Fax: 383-2-223204.
Email: rectorngmu@yandex.ru

Ludmila V. Poddubnaya
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department.

Elena P. Shilova
Assistant of Phthisiopulmonology Department.

Dmitry A. Kudlay
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of
Personalized Medicine and Molecular Immunology Laboratory
of Immunology Research Institute by the Federal Medical
Biological Agency.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478.
Professor of Pharmacology Department, Pharmacy Institute,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

E-mail: D624254@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Тел.: +7 (499) 617-10-27.

Докторова Наталья Петровна

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

кандидат медицинских наук, научный сотрудник.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

E-mail: drndok@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Email: D624254@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Phone: +7 (499) 617-10-27.

Natalya P. Doktorova

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Candidate of Medical Sciences, Researcher.

Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,

Moscow, 127473

Email: drndok@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>

Поступила 17.05.2021

Submitted as of 17.05.2021

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}



Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Торговое наименование препарата: Тивикай/Tivicay. Регистрационный номер: ЛП-002536. МНН: долутеграви́р/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутеграви́р натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутеграви́ра). **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 долутеграви́ру 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:** Женщин, способных к деторождению, необходимо проинформировать о потенциальном риске развития дефектов нервной трубки у плода на фоне применения долутеграви́ра, в том числе рассмотреть возможность использования эффективных методов контрацепции. При планировании беременности следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения терапии долутеграви́ром. Если беременность подтверждена в первом триместре на фоне применения долутеграви́ра, следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения терапии долутеграви́ром по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии, принимая во внимание срок гестации и предельно возможные сроки развития дефектов нервной трубки. В большинстве случаев дефекты нервной трубки возникают в течение первых 4 недель эмбрионального развития с момента зачатия (примерно 6 недель после последней менструации). Долутеграви́р можно применять во втором и третьем триместре беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется ни при каких обстоятельствах не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. Взрослым (от 18 лет и старше) пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИНИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврипином, рифампицином и тилранави́ром в сочетании с ритонави́ром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам, с резистентностью к ИНИ (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 ИНИ, 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 ИНИ. **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:** Долутеграви́р выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТТА1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ГТТА3, УДФ-ГТТА9, СYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТТА1, УДФ-ГТТА3, УДФ-ГТТА9, СYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай* составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этрави́ром (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврипином, тилранави́ром/ритонави́ром, рифампицином, карбамазепи́ном, фенитои́ном, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антицидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрацию метформина. **Особые указания:** При применении ИНИ, 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 долутеграви́ра в составе двухкомпонентной терапии с рилпиви́ром 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 долутеграви́ра в составе двухкомпонентной терапии с ламивуди́ном для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивуди́ну. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакон 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 «Аркус III» - АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEUPV4customers@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 6985-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@grossdravna.dzdr.ru

Литература: 1. Hoffmann C, J. Rockstroh. HIV 2015/16; Median Fokus Veriag, 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 INGI14915 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 002536/1 от 8.07.2021; 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.



Материал предназначен для специалистов здравоохранения

PM-RU-DLT-ADVT-210002 сентябрь 2021



Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензии группой компаний ViiV Healthcare © Группа компаний ViiV Healthcare или ее лицензиар, 2021



Диагностика кашля: настоящее и будущее

Е. С. ОВСЯННИКОВ¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. В. БУДНЕВСКИЙ¹, Е. С. ДРОБЫШЕВА¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Хронический кашель – распространенный симптом ряда заболеваний, встречающийся примерно у 10% людей в общей популяции. Количество кашлевых толчков за определенный период времени является объективным маркером тяжести кашля. Частота кашля в настоящее время рассматривается в качестве первичной конечной точки в исследованиях эффективности противокашлевых препаратов, как фактор, способствующий распространению туберкулеза, и как один из показателей стабилизации состояния больных при обострении хронической обструктивной болезни легких. В обзоре обсуждаются данные 60 источников литературы о принципах автоматического подсчета кашлевых толчков, используемых методиках объективной оценки кашля, прогнозах будущих направлений в этой области.

Ключевые слова: кашель, мониторинг кашля, частота кашля

Для цитирования: Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С. Диагностика кашля: настоящее и будущее // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 56-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64>

Cough Diagnosis: Present and Future

E. S. OVSYANNIKOV¹, S. N. AVDEEV², A. V. BUDNEVSKIY¹, E. S. DROBYSHEVA¹

¹Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic cough is a common symptom of numerous diseases occurring in about 10% of general population. The number of cough impulses over a period of time is an objective marker of cough severity. Cough frequency is now considered the primary endpoint in studies of the effectiveness of cough suppressants, as a factor contributing to the spread of tuberculosis, and as one of the indicators of patient stabilization during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The review discusses data from 60 literature sources on the principles of automatic cough impulses counting, methods used for objective cough assessment, and forecasts for future development in this field.

Key words: cough, cough monitoring, cough frequency

For citations: Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S. Cough diagnosis: present and future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 56-64. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64>

Для корреспонденции:

Овсянников Евгений Сергеевич
E-mail: ovses@yandex.ru

Correspondence:

Evgeniy S. Ovsyannikov
Email: ovses@yandex.ru

Несмотря на то что научные достижения последних 10-20 лет позволили лучше понять патофизиологию кашля, а также влияние этого симптома на качество жизни пациентов, многое остается недостаточно изученным [2, 17].

Кашель можно оценивать несколькими способами. Субъективная оценка может быть качественной – при опросе больного (есть кашель или нет) либо с помощью количественных методик, включая Лестерский опросник по кашлю (LCQ – Leicester Cough Questionnaire), визуальную аналоговую шкалу выраженности кашля (ВАШ), дневник тяжести кашля (CSD – cough severity diary), опросник качества жизни при кашле (CQLQ – cough-specific quality of life questionnaire). Эти субъективные методы оценки просты и имеют определенную значимость, так как позволяют получить информацию о влиянии кашля на качество жизни пациента [12, 13, 24, 53, 54]. В силу своей субъективности такие инструменты диагностики являются лишь косвенной мерой восприятия пациентом кашля, а не прямой оценкой данного симптома. Результаты субъективных методов ди-

агностики кашля лишь умеренно коррелируют с данными объективных методик.

Объективные методы диагностики призваны обеспечить беспристрастную количественную оценку кашля. Несмотря на то что можно оценивать различные характеристики, такие как сила или интенсивность, а также акустические свойства кашля, наиболее широко используемым объективным параметром является его частота [5, 30].

Существует несколько причин, по которым определение частоты кашля может иметь значение. Хронический кашель – распространенный симптом, который встречается примерно у 10% людей в общей популяции. Количество кашлевых толчков у отдельных пациентов является объективным маркером тяжести кашля, вариабельность этого параметра может указывать на триггеры или этиологию, а повторные измерения позволяют оценить эффективность лечения. Благодаря более широкому использованию методов мониторингирования кашля, количество кашлевых толчков становится основной конечной точкой в клинических исследованиях противокашлевых препаратов [3, 6, 7, 48].

Измерение частоты кашля может быть полезно для выявления признаков обострения, например, у больных туберкулезом, хроническими респираторными заболеваниями и, возможно, для скрининговой диагностики потенциально излечимых заболеваний, проявляющихся кашлем, на ранних стадиях [1, 4, 41, 51, 57].

На данный момент мониторинг частоты кашля не вошел в повседневную клиническую практику и остается инструментом научных исследований.

Определение кашля

С точки зрения биомеханики кашель характеризуется тремя стадиями. На первой стадии происходит вдох. Затем следует стадия сжатия, характеризующаяся экспираторным усилием при закрытой голосовой щели. На третьей стадии происходят открытие голосовой щели и быстрый выход воздуха из легких. Этот турбулентный поток на выдохе и является причиной формирования характерного звука кашля [16].

Часто могут иметь место каскады кашлей – последовательность отдельных кашлевых толчков, следующих друг за другом с коротким интервалом, которые можно описать как приступ кашля. При их формировании за начальной фазой вдоха следует серия фаз сжатия при закрытой голосовой щели, иногда с дополнительными вдохами. Приступ определяется как группа из двух или более кашлевых толчков, отделенных друг от друга интервалом не более 2 с.

Для объективной оценки выраженности кашля были предложены различные единицы измерения, включая количество отдельных кашлевых толчков, приступов кашля и общее время кашля. Очевидно, что количество кашлевых толчков и общее время кашля тесно взаимосвязаны. Поэтому отдельные звуки кашля, возникающие изолированно или как часть каскадов, вероятно, и являются единицей измерения данного симптома [5, 16, 52].

Предполагаемый эталон, по которому оценивается валидность разрабатываемых методик или устройств для количественной диагностики кашля – это ручной подсчет отдельных звуков кашля при прослушивании аудиозаписей, сделанных в непосредственной близости от пациента. Подсчет кашлевых толчков, выполненный вручную, является хорошо воспроизводимой методикой, хотя чрезвычайно трудоемкой и требующей много времени. В одном из исследований специально изучалась достоверность подсчета кашля на слух. Каждый из пятнадцати врачей, ни один из которых не был специально обучен методике подсчета кашля, прослушивал аудиозаписи продолжительностью около 15 мин, содержащие звуки кашля пациентов с респираторными заболеваниями. Записи содержали как одиночные кашли, так и каскады кашлей, при этом не было дано никаких конкретных инструкций относительно того, как следует подсчитывать кашель. В итоге сообщаемые испытуемыми значе-

ния частоты кашля соответствовали фактическому общему количеству отдельных звуков кашля. Это послужило основанием считать подсчет на слух эталоном объективного определения частоты кашля, а также использовать дискретные звуки кашля в качестве единицы измерения этого симптома [52].

Принципы автоматического распознавания кашля

Наиболее изученным сигналом для оценки кашля является звук, зарегистрированный с помощью микрофона. Другие методы регистрации сигналов включают электромиографию, электрокардиографию (ЭКГ), назальные термпарные датчики, акселерометрию, отдельно или в сочетании друг с другом. Микрофоны можно разделить на контактные и бесконтактные. Бесконтактные микрофоны либо крепятся к одежде, либо размещаются вблизи пациента и регистрируют колебания давления воздуха, которые затем преобразуются в электрические сигналы. Контактные микрофоны закрепляются на поверхности кожи и представляют собой пьезоэлектрические преобразователи, воспринимающие звуковые колебания при прямом физическом контакте. Хотя они в меньшей степени восприимчивы к окружающему звуковому шуму, чем бесконтактные микрофоны, их чувствительность также невысока из-за помех, возникающих при движениях тела [22, 36, 41, 43].

Звук кашля длится в среднем 350 мс, с первым амплитудным пиком на частоте около 400 Гц, вторым – до 4 000 Гц, с распределением всей энергии звука по диапазону до 20 кГц. Чтобы выявить необходимые для последующего анализа характеристики звука кашля, требуется максимально полная регистрация всех деталей звукового сигнала. При проведении аудиозаписи предлагается частота дискретизации от 8 до 48 кГц. Частотная характеристика микрофона должна соответствовать звуковому диапазону кашля. Кроме того, при выборе частоты дискретизации необходимо учитывать наивысшую частоту звуков кашля. Как следует из теоремы выборки Найквиста, компоненты, превышающие половину частоты дискретизации, должны быть отфильтрованы, чтобы избежать наложения спектров. Частота дискретизации влияет на объем получаемых цифровых данных: более низкие значения данного параметра снижают требования к оборудованию, а также время, необходимое для выполнения автоматического анализа, что очень важно при разработке приложений, доступных для широкого практического применения, в том числе и в мобильных устройствах, например смартфонах [42].

В большинстве исследований, посвященных распознаванию кашля, применялся традиционный подход к обработке аудиосигнала методами, используемыми при автоматическом распознавании речи. Суть этой стратегии укладывается в три этапа: удаление участков аудиозаписи без звуков,

обнаружение характерных особенностей звуков и их классифицирование. Однако для реализации этих этапов были предложены различные методы, и в настоящее время не существует стандартизированной методологии автоматического распознавания кашля.

Методы классифицирования направлены на отделение звуков кашля от всех других звуков. На сегодняшний день с этой целью чаще всего используют искусственные нейронные сети. В последнее время, с развитием методов «глубокого обучения», были предложены новые подходы к обнаружению кашля. Эти подходы не требуют предварительного выделения специальных параметров перед классифицированием, а результат быстрого преобразования Фурье или спектрограмма звукового сигнала кашля передается непосредственно в нейронную сеть, в которой определение требуемых характеристик выполняется автоматически, что облегчает обработку звуковых сигналов [8, 33, 37].

Современные устройства для мониторинга кашля

Идеальная система амбулаторного мониторинга кашля должна быть легкой, компактной, минимально влиять на деятельность пациента и работать в течение не менее 24 ч, чтобы учитывать суточные колебания частоты кашля. Такое устройство должно надежно и последовательно обнаруживать любой кашель вне зависимости от его типа и характеристик, отличать его от всех посторонних звуков и окружающего шума (то есть обладать высокой чувствительностью и специфичностью) у здоровых испытуемых или у больных различными заболеваниями, не принимать кашель других лиц за кашель обследуемого человека и обеспечивать полностью автоматизированный анализ собранных данных [11, 14, 31].

Миниатюризация электронных устройств и появление технологий оцифровки аудиозаписей привели к разработке портативных мониторов кашля, способных вести непрерывную запись в течение 24 ч и дольше в процессе повседневной деятельности обследуемого.

Возможность использования портативных мониторов кашля для оценки эффективности противокашлевых препаратов впервые продемонстрирована в 2001 г. L. Pavesi et al. в опубликованном метаанализе 6 исследований по изучению противокашлевого действия декстрометорфана. Уменьшение кашля было продемонстрировано у 710 пациентов в амбулаторных условиях с использованием данных о частоте кашля, собранных портативной компьютеризированной системой регистрации и анализа. Устройство состояло из контактного микрофона, прикрепленного на груди в области яремной выемки, улавливавшего звуковые и вибрационные сигналы, и передатчика с частотной модуляцией, располагавшегося в сумке на поясе. Полученные данные отправлялись по беспроводной сети на

стационарный компьютер пациента. Обследуемые могли свободно перемещаться в радиусе 100 м от компьютера. После начала лечения у каждого пациента производилась непрерывная трехчасовая регистрация кашля. Оценивались число приступов кашля, отдельных кашлевых толчков, интенсивность кашля и его продолжительность. В результате был доказан противокашлевой эффект декстрометорфана. Кроме того, в исследовании выявлено, что именно частота кашля, а не его интенсивность, была наиболее точным показателем [38].

Несмотря на многочисленные попытки разработки автоматических или полуавтоматических мониторов частоты кашля, только две системы получили более широкое распространение в исследованиях кашля: Leicester Cough Monitor (LCM) и VitaloJAK [47].

Система Lifeshirt представляла собой мультимодальный прибор для автоматического подсчета кашля, сочетавший в себе респираторную индуктивную плетизмографию для неинвазивного измерения параметров вентиляции, акселерометр, одноканальную ЭКГ и узконаправленный микрофон, крепившиеся в проекции гортани. Возможности системы изучены в исследовании с участием 8 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сопоставлены с результатами ручного подсчета кашлевых толчков в процессе видеонаблюдения за этими пациентами. Чувствительность и специфичность устройства составили 78,1 и 99,6% соответственно. Других опубликованных данных по этой системе нет. Компания, разрабатывавшая продукт, прекратила его выпуск. Тем не менее эта технология повлияла на разработку других устройств, описанных ниже [19].

Устройство Hull Automatic Cough Counter (НАСС) способно регистрировать аудиопоток с переносного микрофона в течение 24 ч. Далее проводится выделение звуков кашля из всей аудиозаписи. НАСС апробирован при обследовании 33 пациентов с хроническим кашлем, из которых 10 составили группу контроля. Система позволила значительно сократить время подсчета кашлей по сравнению с полностью ручным методом: для анализа записи продолжительностью 1 ч требовалось в среднем 1 мин 35 с. Однако количество ложноположительных результатов было высоким – 20% (чувствительность 80% и специфичность 96%) – из-за неспособности системы отличить кашель обследуемого от кашля окружающих лиц. Сравнение НАСС с ручным подсчетом у 10 пациентов группы контроля продемонстрировало выраженную корреляцию ($r = 0,87$; $p \leq 0,001$), но НАСС не регистрировал около четверти звуков кашля, идентифицированных вручную. В результате он так и не получил широкого распространения [9].

Группой ученых из Перу была разработана полуавтоматическая система Cayetano Cough Monitor, состоящая из цифрового регистратора и микро-

фона, записывающего аудиосигналы в свободном звуковом поле. Сообщалось, что при обследовании больных туберкулезом в амбулаторных условиях чувствительность устройства по выявлению кашля составила 75,5%, при этом в среднем около 4 кашлевых толчков в 1 ч являлись ложноположительными. Оператор должен был контролировать примерно 5% общего времени записи. В отличие от других систем мониторингирования, разработчики предпочли подсчитывать каскады кашля, а не отдельные звуки кашля, что затрудняет сравнение результатов, полученных с помощью данной системы, с результатами применения других устройств. Авторами выбран именно этот параметр, поскольку было обнаружено, что при подсчете отдельных звуков кашля чувствительность данной системы составляла только 51,4%. В исследовании приняли участие 97 больных туберкулезом, при обследовании которых получено 957 записей. Однако около 42% записей были исключены из анализа из-за высокого уровня фонового шума. Авторы работают над устранением этого технического ограничения путем внедрения дополнительного акселерометрического датчика [29].

Полностью автоматизированный комплекс Pulmotrack-СС включал два контактных микрофона для записи звуков, исходящих от трахеи и грудной стенки, и датчик для регистрации пневмограммы. Апробация устройства проводилась у 12 здоровых добровольцев, произвольно кашлявших в течение коротких 5-минутных периодов времени, в 5 различных положениях тела: лежа на спине, сидя, сидя при высоком уровне окружающего шума, при ходьбе и подъеме по лестнице. Выявлено, что устройство имеет специфичность 94% и чувствительность 96%. Тем не менее при подъеме по лестнице специфичность снижалась до 87% при чувствительности 97%. Корреляция с ручным подсчетом кашлевых толчков была выраженной: $r = 0,94$ [55]. Однако позже была проведена независимая проверка Pulmotrack-СС при обследовании 10 пациентов с различными хроническими респираторными заболеваниями с использованием записей продолжительностью до 20 ч. При этом чувствительность оказалась всего 26%. В связи с этим требуются дальнейшие исследования возможности надежного использования этой системы в клинической практике [52].

В 2008 г. S. S. Birring et al. преодолели имевшиеся до этого ограничения 24-часовой регистрации кашля путем разработки и апробации LCM (Leicester Cough Monitor). LCM – это небольшая и легкая система, состоящая из имеющегося в продаже портативного цифрового записывающего устройства и петличного микрофона, регистрирующего звуки в свободном поле. Записанные данные анализируются с использованием автоматического алгоритма, способного выявлять большинство звуков кашля. Участие оператора требуется только в процессе калибровки устройства и занимает около 5 мин на каждые 24 ч записи. Первоначально оцен-

ка возможностей данного устройства проводилась при обследовании 15 пациентов с хроническим кашлем и 8 здоровых добровольцев. Чувствительность и специфичность в отношении выявления кашля были на уровне 91 и 99% соответственно, а средняя частота ложноположительных результатов составила 2,5 события в 1 ч [11]. Недавнее тестирование LCM с участием 20 человек (8 здоровых добровольцев и 12 больных с хроническим кашлем) выявило чувствительность системы 83,8% у пациентов и 82,3% у здоровых добровольцев со специфичностью 99,9% [58]. LCM использовался для оценки выраженности кашля в ряде исследований, включая рандомизированные контролируемые исследования габапентина и эритромицина при хроническом кашле, а также ингаляционного кромогликата натрия при идиопатическом легочном фиброзе. Устройство также успешно применялось для оценки частоты кашля у пациентов с бронхоэктазами, а также у больных саркоидозом, ХОБЛ и туберкулезом [15, 18, 44, 45, 50, 51, 59].

Система VitaloJAK была разработана компанией Vitalograph (производитель медицинских диагностических устройств) совместно с университетской клиникой Южного Манчестера. В системе используется комбинация петличного микрофона и контактного микрофона, прикрепленного в проекции верхней трети грудины, а также специально разработанное портативное записывающее устройство. После окончания записи алгоритм программного обеспечения VitaloJAK сжимает аудиозапись, удаляя все периоды без звуков и большинство звуковых сигналов, не имеющих отношения к кашлю. Затем оператор прослушивает сжатые записи, каждая из которых длится примерно 1,5 ч, за 24-часовой период мониторингирования. Кашель подтверждается аудиовизуально. К настоящему времени опубликовано два отчета об оценке алгоритма программного обеспечения VitaloJAK при обследовании 30 человек, включая 24 пациентов (с хроническим идиопатическим кашлем, бронхиальной астмой или ХОБЛ) и 6 здоровых лиц. Разработчики сообщали о практически нулевом уровне ошибок в процессе преобразования исходных записей в сжатый вид, за исключением одного пациента с астмой и явно низкоамплитудных звуков кашля [10, 35]. Система определения частоты кашля VitaloJAK не проходила отдельного независимого тестирования валидности, при этом использовалась для определения количества кашлевых толчков в ряде исследований у больных с различными заболеваниями, включая ХОБЛ, легочный фиброз, бронхиальную астму и муковисцидоз, а также в клиническом исследовании гефапиксанта при идиопатическом хроническом кашле [7, 34, 48, 49].

На сегодняшний день LCM и VitaloJAK являются наиболее широко используемыми системами мониторингирования кашля. Они не сравнивались напрямую, но обладают достаточной эффективностью в

плане диагностики как острого, так и хронического кашля. Обе системы могут записывать данные непрерывно в течение 24 ч, а LCM – до 4 сут. LCM требует значительно меньше времени участия оператора. И, наоборот, VitaloJAK, вероятно, в основном благодаря как раз участию оператора, может обладать большей точностью с точки зрения обнаружения всех эпизодов кашля, но опубликованных данных пока недостаточно. VitaloJAK использовалась в исследованиях с участием детей и уже прошла проверку на безопасность в качестве медицинского устройства [23, 58].

Регистратор VitaloJAK был специально разработан для записи звуков кашля, тогда как оборудование LCM предназначено в первую очередь для записи речи. Однако поскольку в LCM используется микрофон с высокочастотной характеристикой и он записывает звук в цифровом виде с частотой дискретизации, соответствующей звукам кашля, неясно, дает ли сделанный на заказ рекордер VitaloJAK какие-либо преимущества [11]. LCM меньше и легче, что делает его потенциально более практичным в использовании. Отсутствие контактного микрофона может привести к тому, что алгоритм LCM потенциально будет завышать количество кашлевых толчков, если другие люди в непосредственной близости также кашляют. Однако недостатком контактных микрофонов является их высокая чувствительность к шуму, возникающему при движениях, как обсуждалось ранее. Кроме того, с учетом характеристик используемого микрофона с возможностью записи в свободном звуковом поле и того факта, что низкоамплитудный звук далекого кашля может быть отфильтрован оператором на этапе калибровки, случайное обнаружение фоновых кашлевых толчков других людей может не представлять серьезной проблемы в реальной клинической практике. S. T. Kulnik et al. протестировали LCM в условиях больничной палаты, в которой были и другие пациенты с кашлем. В итоге специфичность устройства в плане выявления числа кашлевых толчков, принадлежащих обследуемому, составила 91% (95%-ный ДИ 0,82-0,96) [27].

Относительно низкая стоимость записывающего оборудования LCM позволяет широко использовать систему в амбулаторной практике. В частности, возврат устройства врачу по окончании мониторинга может быть осуществлен без участия пациента [51, 56].

Направления дальнейших исследований

В настоящее время в свободном доступе или в продаже нет ни одной валидизированной автоматической системы оценки частоты кашля. LCM и VitaloJAK доступны только в рамках сотрудничества исследователей с разработчиками. С учетом достижений за последние два десятилетия в области распознавания речи, разработка монитора кашля с идеальными характеристиками не должна выходить за рамки обозримого будущего.

Несмотря на легкость, с которой человеческое ухо распознает кашель, автоматическое его обнаружение остается проблемой.

В идеале будущие системы должны работать в режиме реального времени, распознавая и фиксируя кашель, как только он возникает, игнорируя все остальные звуки.

Оптимальная продолжительность мониторинга кашля не выяснена, но, вероятно, будет определяться целями исследования. В клинических исследованиях новых противокашлевых препаратов использовалась частота кашля как в дневное время, так и в течение суток. Было высказано предположение, что непрерывное мониторирование в течение всего нескольких часов может быть достаточным для оценки частоты кашля, однако насколько это действительно так – требует дальнейшего изучения [7, 32].

В своем исследовании M. G. Crooks et al. продемонстрировали снижение частоты кашля у больных ХОБЛ после успешного лечения обострения заболевания. Серийные аудиозаписи проводились с помощью LCM в течение нескольких недель в домашних условиях [20]. Аналогичным образом мониторирование кашля может быть использовано для более раннего выявления обострения ХОБЛ и позволит своевременно назначить лечение. Этот подход также изучается у больных бронхиальной астмой и может стать частью телемедицины [40].

Частота кашля может рассматриваться в качестве нового объективного маркера тяжести заболевания и эффективности терапии, что было показано на примере мониторинга лечения туберкулеза и интерстициальных заболеваний легких [41, 45].

Использование кашля в скрининге на наличие ранних стадий заболевания у лиц, не чувствующих себя больными, привлекает внимание, особенно в отношении рака легких, туберкулеза и других респираторных инфекций. Очевидно, что прежде необходимо будет значительно повысить доступность методик мониторирования кашля [21, 25, 51, 60].

К началу 2020 г. примерно 45% населения мира уже являлись обладателями смартфонов, а в некоторых странах эта цифра приближается к 90%. Такие устройства уже имеют микрофоны, программное обеспечение и процессоры с достаточными техническими характеристиками для поддержки систем распознавания речи. Поэтому потенциальная адаптация мобильных устройств в качестве мониторов кашля очень привлекательна [46]. Одно из таких приложений для смартфонов в настоящее время находится в разработке и позволяет записывать, шифровать и передавать данные на удаленный сервер для автоматического анализа [5]. Однако пока существуют проблемы высоких вычислительных затрат на выполнение сложных алгоритмов обработки и классифицирования звуков, а также низкого отношения сигнал/шум для обнаружения кашля,

для их решения возможно использовать алгоритмы машинного обучения [26, 28].

Умные аудиоколонки становятся все более популярными в домашних условиях и потенциально могут быть адаптированы для отслеживания кашля. Возможность использования электронных

устройств для наблюдения за параметрами здоровья показана на примере скрининга фибрилляции предсердий с помощью умных наручных часов и должна сделать технологию подсчета кашля более доступной, практичной и приемлемой для населения [28, 39].

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. Будневский А. В., Овсянников Е. С., Лабжания Н. В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 123-127. DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127.
2. Делягин В. М. Выбор терапии кашля (развитие по спирали) // *Медицинский совет*. – 2019. – № 11. – С. 60-66. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-60-66.
3. Зайцев А. А. Кашель: по страницам международных рекомендаций // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15, № 27. – С. 38-49. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48.
4. Лещенко И. В., Царькова С. А., Жеребцов А. Д. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых // *Пульмонология*. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 461-468. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-461-468.
5. Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Шкатова Я. С. Объективная оценка кашля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 18-25. DOI: 10.25987/VSTU.2019.18.3.002.
6. Орлова Н. В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение // *Медицинский совет*. – 2020. – Т. 17. – С. 124-131. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
7. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K. et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385 (9974). – P. 1198-1205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
8. Amoh J., Odame K. Deep neural networks for identifying cough sounds // *IEEE Trans Biomed Circuits Syst.* – 2016. – Vol. 10. – P. 1003-1011. DOI: 10.1109/TBCAS.2016.2598794.
9. Barry S. J., Dane A. D., Morice A. H. et al. The automatic recognition and counting of cough // *Cough*. – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 8. DOI: 10.1186/1745-9974-2-8.
10. Barton A., Gaydecki P., Holt K. et al. Data reduction for cough studies using distribution of audio frequency content // *Cough*. – 2012. – Vol. 8, № 12. – P. 12. DOI: 10.1186/1745-9974-8-12.
11. Birring S. S., Fleming T., Matos S. et al. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 1013-1038. DOI: 10.1183/09031936.00057407.
12. Birring S. S., Parker D., Brightling C. E. et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169, № 1. – P. 15-19. DOI: 10.1164/rccm.200308-1092OC.
13. Birring S. S., Prudon B., Carr A. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58, № 4. – P. 339-343. DOI: 10.1136/thorax.58.4.339.
14. Birring S. S., Mann V. M., Matos S. et al. From the authors (response to: The Leicester Cough Monitor: a semi-automated, semi-validated cough detection system?) // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 530-531. DOI: 10.1183/09031936.00060808.
15. Birring S. S., Wijsenbeek M. S., Agrawal S. et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 10. – P. 806-815. DOI: 10.1016/S2213-260(17)30310-7.
16. Canning B. J., Chang A. B., Bolser D. C. et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, № 6. – P. 1633-1648. 10.1378/chest.14-1481.

REFERENCES

1. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhaniya N.V. Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: pathophysiological and clinical features. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 89(1), pp. 123-127. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2017891123-127.
2. Delyagin V.M. Choice of therapy for coughing (spiral development). *Meditsinsky Soviet*, 2019, no. 11, pp. 60-66. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-60-66.
3. Zaytsev A.A. Cough: through the pages of international recommendations. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2019, vol. 15, no. 27, pp. 38-49. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48.
4. Leschenko I.V., Tsarkova S.A., Zhrebtsov A.D. Age-related aspects of differential diagnosis of acute cough in children and adults. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 4, pp. 461-468. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-461-468.
5. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Shkatova Ya.S. The objective evaluation of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Sistemnyy Analiz i Upravleniye V Biomeditsinskikh Sistemakh*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 18-25. (In Russ.) doi: 10.25987/VSTU.2019.18.3.002.
6. Orlova N.V. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. *Meditsinsky Soviet*, 2020, vol. 17, pp. 124-131. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
7. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K. et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2015, vol. 385 (9974), pp. 1198-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
8. Amoh J., Odame K. Deep neural networks for identifying cough sounds. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst.*, 2016, vol. 10, pp. 1003-1011. doi: 10.1109/TBCAS.2016.2598794.
9. Barry S.J., Dane A.D., Morice A.H. et al. The automatic recognition and counting of cough. *Cough*, 2006, vol. 2, no. 1, pp. 8, doi: 10.1186/1745-9974-2-8.
10. Barton A., Gaydecki P., Holt K. et al. Data reduction for cough studies using distribution of audio frequency content. *Cough*, 2012, vol. 8, no. 12, pp. 12. doi: 10.1186/1745-9974-8-12.
11. Birring S.S., Fleming T., Matos S. et al. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, no. 5, pp. 1013-1038. doi: 10.1183/09031936.00057407.
12. Birring S.S., Parker D., Brightling C.E. et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 169, no. 1, pp. 15-19. doi: 10.1164/rccm.200308-1092OC.
13. Birring S.S., Prudon B., Carr A. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*, 2003, vol. 58, no. 4, pp. 339-343. doi: 10.1136/thorax.58.4.339.
14. Birring S.S., Mann V.M., Matos S. et al. From the authors (response to: The Leicester Cough Monitor: a semi-automated, semi-validated cough detection system?). *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 32, pp. 530-531. doi: 10.1183/09031936.00060808.
15. Birring S.S., Wijsenbeek M.S., Agrawal S. et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, no. 10, pp. 806-815. doi: 10.1016/S2213-260(17)30310-7.
16. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C. et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *Chest*, 2014, vol. 146, no. 6, pp. 1633-1648. 10.1378/chest.14-1481.

17. Cho P.S.P., Birring S.S., Fletcher H. et al. Methods of cough assessment // *J. Allergy Clin. Immunol.: In Pract.* - 2019. - Vol. 7, № 6. - P. 1715-1723. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.049.
18. Cho P.S.P., Fletcher H.V., Patel I.S. et al. Cough reflex sensitivity in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. Society (ERS)*. - 2018. - Vol. 52. - PA4056. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA405695).
19. Coyle M.A., Keenan D.B., Henderson L.S. et al. Evaluation of an ambulatory system for the quantification of cough frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Cough*. - 2005. - Vol. 4, № 1. - P. 3. DOI: 10.1186/1745-9974-1-3.
20. Crooks M.G., Hayman Y., Innes A. et al. Objective measurement of cough frequency during COPD exacerbation convalescence // *Lung*. - 2016. - Vol. 194. - P. 117-120. DOI: 10.1007/s00408-015-9782-y.
21. de Koning H.J., Van Der Aalst C.M., De Jong P.A. et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382. - P. 503-513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
22. Drugman T., Urbain J., Bauwens N. et al. Objective study of sensor relevance for automatic cough detection // *IEEE J. Biomed. Health Inform.* - 2013. - Vol. 17, № 3. - P. 699-707. DOI: 10.1109/JBHI.2013.2239303.
23. Elghamoudi D.D., Sumner H., McGuinness K. et al. The feasibility and validity of objective cough monitoring in children using an adult cough detection system // *Thorax*. - 2015. - Vol. 70, № 3. - P. A198.1-A198. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207770.377.
24. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E. et al. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire // *Chest*. - 2002. - Vol. 121, № 4. - P. 1123-1131. DOI: 10.1378/chest.121.4.1123.
25. Hoehl S., Berger A., Kortenbusch M. et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382. - P. 1278-1280. DOI: 10.1056/NEJMc2001899.
26. Hoyos-Barcelo C., Monge-Alvarez J., Zeeshan Shakir M. et al. Efficient k-NN Implementation for real-time detection of cough events in smartphones // *IEEE J. Biomed. Health Inform.* - 2018. - Vol. 22, № 5. - P. 1662-1671. DOI: 10.1109/JBHI.2017.2768162.
27. Kulnik S.T., Williams N.M., Kalra L. et al. Cough frequency monitors: Can they discriminate patient from environmental coughs? // *J. Thorac. Dis.* - 2016. - Vol. 8, № 11. - P. 3152-3159. DOI: 10.21037/jtd.2016.11.02.
28. Kvapilova L., Boza V., Dubec P.J. et al. Continuous sound collection using smartphones and machine learning to measure cough // *Digit. Biomark.* - 2019. - Vol. 3. - P. 166-175. DOI: 10.1159/000504666.
29. Larson S., Comina G., Gilman R.H. et al. Validation of an automated cough detection algorithm for tracking recovery of pulmonary tuberculosis patients // *PLoS One*. - 2012. - Vol. 7, № 10. - P. e46229. DOI: 10.1371/journal.pone.0046229.
30. Lee K.K., Matos S., Ward K. et al. Sound: A non-invasive measure of cough intensity // *BMJ Open Respir. Re.* - 2017. - Vol. 4, № 1. e000178. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000178.
31. Lee K.K., Birring S.S. Cough and sleep // *Lung*. - 2010. - Vol. 188, № 1. - P. S91-S94. DOI: 10.1007/s00408-009-9176-0.
32. Lee K.K., Savani A., Matos S. et al. Four-hour cough frequency monitoring in chronic cough // *Chest*. - 2012. - Vol. 142, № 5. - P. 1237-1243. DOI: 10.1378/chest.11-3309.
33. Liu J.-M., You M., Wang Z. et al. Cough event classification by pretrained deep neural network // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* - 2015. - Vol. 15, S2. DOI: 10.1186/1472-6947-15-S4-S2.
34. Marsden P.A., Satia I., Ibrahim B. et al. Objective cough frequency, airway inflammation, and disease control in asthma // *Chest*. - 2016. - Vol. 149, № 6. - P. 1460-1466. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.676.
35. McGuinness K., Holt K., Dockry R. et al. P159 Validation of the VitaloJAK™ 24 hour ambulatory cough monitor // *Thorax*. - 2012. - Vol. 67, № 2. A159. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202678.220.
36. McGuinness K., Ward K., Reilly C.C. et al. Muscle activation and sound during voluntary single coughs and cough peals in healthy volunteers: Insights into cough intensity // *Respir. Physiol. Neurobiol.* - 2018. - Vol. 257. - P. 42-50. DOI: 10.1016/j.resp.2018.02.014.
37. Mohammadi H., Samadani A.A., Steele C. et al. Automatic discrimination between cough and non-cough accelerometry signal artefacts // *Biomed. Signal Process. Control*. - 2019. - Vol. 52. - P. 394-402. DOI: 10.1016/j.bspc.2018.10.013.
38. Pavesi L., Subburaj S., Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: A meta-analysis // *Chest*. - 2001. - Vol. 120. - P. 1121-1128. DOI: 10.1378/chest.120.4.1121.
17. Cho P.S.P., Birring S.S., Fletcher H. et al. Methods of cough assessment. *J. Allergy Clin. Immunol.: In Pract.*, 2019, vol. 7, no. 6, pp. 1715-1723. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.049.
18. Cho P.S.P., Fletcher H.V., Patel I.S. et al. Cough reflex sensitivity in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Society (ERS)*, 2018, vol. 52, PA4056. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA405695).
19. Coyle M.A., Keenan D.B., Henderson L.S. et al. Evaluation of an ambulatory system for the quantification of cough frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cough*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 3. doi: 10.1186/1745-9974-1-3.
20. Crooks M.G., Hayman Y., Innes A. et al. Objective measurement of cough frequency during COPD exacerbation convalescence. *Lung*, 2016, vol. 194, pp. 117-120. doi: 10.1007/s00408-015-9782-y.
21. de Koning H.J., Van Der Aalst C.M., De Jong P.A. et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, pp. 503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
22. Drugman T., Urbain J., Bauwens N. et al. Objective study of sensor relevance for automatic cough detection. *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 699-707. doi: 10.1109/JBHI.2013.2239303.
23. Elghamoudi D.D., Sumner H., McGuinness K. et al. The feasibility and validity of objective cough monitoring in children using an adult cough detection system. *Thorax*, 2015, vol. 70, no. 3, pp. A198.1-A198. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207770.377.
24. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E. et al. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest*, 2002, vol. 121, no. 4, pp. 1123-1131. doi: 10.1378/chest.121.4.1123.
25. Hoehl S., Berger A., Kortenbusch M. et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, pp. 1278-1280. doi: 10.1056/NEJMc2001899.
26. Hoyos-Barcelo C., Monge-Alvarez J., Zeeshan Shakir M. et al. Efficient k-NN Implementation for real-time detection of cough events in smartphones. *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, 2018, vol. 22, no. 5, pp. 1662-1671. doi: 10.1109/JBHI.2017.2768162.
27. Kulnik S.T., Williams N.M., Kalra L. et al. Cough frequency monitors: Can they discriminate patient from environmental coughs? *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 11, pp. 3152-3159. doi: 10.21037/jtd.2016.11.02.
28. Kvapilova L., Boza V., Dubec P.J. et al. Continuous sound collection using smartphones and machine learning to measure cough. *Digit. Biomark.*, 2019, vol. 3, pp. 166-175. doi: 10.1159/000504666.
29. Larson S., Comina G., Gilman R.H. et al. Validation of an automated cough detection algorithm for tracking recovery of pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 10, pp. e46229. doi: 10.1371/journal.pone.0046229.
30. Lee K.K., Matos S., Ward K. et al. Sound: A non-invasive measure of cough intensity. *BMJ Open Respir. Re.*, 2017, vol. 4, no. 1. e000178. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000178.
31. Lee K.K., Birring S.S. Cough and sleep. *Lung*, 2010, vol. 188, no. 1, pp. S91-S94. doi: 10.1007/s00408-009-9176-0.
32. Lee K.K., Savani A., Matos S. et al. Four-hour cough frequency monitoring in chronic cough. *Chest*, 2012, vol. 142, no. 5, pp. 1237-1243. doi: 10.1378/chest.11-3309.
33. Liu J.-M., You M., Wang Z. et al. Cough event classification by pretrained deep neural network. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 2015, vol. 15, S2. doi: 10.1186/1472-6947-15-S4-S2.
34. Marsden P.A., Satia I., Ibrahim B. et al. Objective cough frequency, airway inflammation, and disease control in asthma. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 6, pp. 1460-1466. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.676.
35. McGuinness K., Holt K., Dockry R. et al. P159 Validation of the VitaloJAK™ 24 hour ambulatory cough monitor. *Thorax*, 2012, vol. 67, no. 2, A159. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202678.220.
36. McGuinness K., Ward K., Reilly C.C. et al. Muscle activation and sound during voluntary single coughs and cough peals in healthy volunteers: Insights into cough intensity. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2018, vol. 257, pp. 42-50. doi: 10.1016/j.resp.2018.02.014.
37. Mohammadi H., Samadani A.A., Steele C. et al. Automatic discrimination between cough and non-cough accelerometry signal artefacts. *Biomed. Signal Process. Control*, 2019, vol. 52, pp. 394-402. doi: 10.1016/j.bspc.2018.10.013.
38. Pavesi L., Subburaj S., Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: A meta-analysis. *Chest*, 2001, vol. 120, pp. 1121-1128. doi: 10.1378/chest.120.4.1121.

39. Perez M. V., Mahaffey K. W., Hedlin H. et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.* - 2019. - Vol. 381. - P. 1909-1917. DOI: 10.1056/NEJMoa1901183.
40. Portnoy J. M., Waller M., De Lurgio S. et al. Telemedicine is as effective as in-person visits for patients with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* - 2016. - Vol. 117. - P. 241-245. DOI: 10.1016/j.anai.2016.07.012.
41. Proaño A., Bravard M. A., López J. W. et al. Dynamics of cough frequency in adults undergoing treatment for pulmonary tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 64, № 9. - P. 1174-1181. DOI:0.1093/cid/cix039.
42. Proaño A., Bravard M. A., Tracey B. H. et al. Protocol for studying cough frequency in people with pulmonary tuberculosis // *BMJ Open*. - 2016. - Vol. 6, № 4. - P. e010365. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010365.
43. Rao A., Huynh E., Royston T. J. et al. Acoustic methods for pulmonary diagnosis // *IEEE Rev Biomed Eng.* - 2019. - Vol. 12. - P. 221-239. DOI: 10.1109/RBME.2018.2874353.
44. Ryan N. M., Birring S. S., Gibson P. G. Gabapentin for refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2012. - Vol. 380. - P. 1583-1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
45. Sinha A., Lee K. K., Rafferty G. F. et al. Predictors of objective cough frequency in pulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 47. - P. 1461-1471.(94). DOI: 10.1183/13993003.01369-2015.
46. Smartphone users worldwide 2020. Statista [Internet]. Accessed January 26, 2021. <https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide/>
47. Smith J., Woodcock A. New Developments in the objective assessment of cough // *Lung.* - 2008. - Vol. 186 (S1). - P. 48-54. DOI: 10.1007/s00408-007-9059-1.
48. Smith J. A., Kitt M. M., Morice A. H. et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 8. - P. 775-785. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30471-0.
49. Smith J. A., Owen E. C., Jones A. M. et al. Objective measurement of cough during pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis // *Thorax.* - 2006. - Vol. 61, № 5. - P. 425-429. DOI: 10.1136/thx.2005.050963.
50. Spinou A., Lee K. K., Sinha A. et al. The objective assessment of cough frequency in bronchiectasis // *Lung.* - 2017. - Vol. 195, № 5. - P. 575-585. DOI: 10.1007/s00408-017-0038-x.
51. Turner R. D., Birring S. S., Darmalingam M. et al. Daily cough frequency in tuberculosis and association with household infection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 8. - P. 863-870. DOI: 10.5588/ijtld.17.0652.
52. Turner R. D., Bothamley G. H. How to count coughs? Counting by ear, the effect of visual data and the evaluation of an automated cough monitor // *Respir. Med.* - 2014. - Vol. 108, № 12. - P. 1808-1815. DOI:10.1016/j.rmed.2014.10.003.
53. Turner R. D. Cough in pulmonary tuberculosis: Existing knowledge and general insights // *Pulm. Pharmacol. Ther.* - 2019. - Vol. 55. - P. 89-94. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.008.
54. Vernon M., Kline Leidy N., Nacson A., Nelsen L. Measuring cough severity: development and pilot testing of a new seven-item cough severity patient-reported outcome measure // *Ther. Adv. Respir. Dis.* - 2010. - Vol. 4, № 4. - P. 199-208. DOI: 10.1177/1753465810372526.
55. Vigel E., Yigla M., Goryachev Y. et al. Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions // *Cough.* - 2010. - Vol. 6, № 1. - P. 3. DOI: 10.1186/1745-9974-6-3.
56. Williams C. M., Abdulwhhab M., Birring S. S. et al. Exhaled Mycobacterium tuberculosis output and detection of subclinical disease by face-mask sampling: prospective observational studies // *Lancet Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 20, № 5. - P. 607-617. DOI: 0.1016/S1473-3099(19)30707-8.
57. Windmon A., Minakshi M., Bharti P. et al. TussisWatch: A smart-phone system to identify cough episodes as early symptoms of chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure // *IEEE J. Biomed. Health Inform.* - 2019. - Vol. 23, № 4. - P. 1566-1573. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2872038.
58. Yousaf N., Monteiro W., Matos S. et al. Cough frequency in health and disease // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 41, № 1. - P. 241-243. DOI: 10.1183/09031936.00089312.
59. Yousaf N., Monteiro W., Parker D. et al. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: A double-blind placebo controlled trial // *Thorax.* - 2010. - Vol. 65, № 12. - P. 1107-1110. DOI: 10.1136/thx.2010.142711.
60. Yuen C. M., Amanullah F., Dharmadhikari A. et al. Turning off the tap: Stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment // *Lancet.* - 2015. - № 386. - P. 2334-2343. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00322-0.
39. Perez M.V., Mahaffey K.W., Hedlin H. et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381, pp. 1909-1917. doi: 10.1056/NEJMoa1901183.
40. Portnoy J.M., Waller M., De Lurgio S. et al. Telemedicine is as effective as in-person visits for patients with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, vol. 117, pp. 241-245. doi: 10.1016/j.anai.2016.07.012.
41. Proaño A., Bravard M.A., López J.W. et al. Dynamics of cough frequency in adults undergoing treatment for pulmonary tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 64, no. 9, pp. 1174-1181. DOI:0.1093/cid/cix039.
42. Proaño A., Bravard M.A., Tracey B.H. et al. Protocol for studying cough frequency in people with pulmonary tuberculosis. *BMJ Open*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. e010365. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010365.
43. Rao A., Huynh E., Royston T.J. et al. Acoustic methods for pulmonary diagnosis. *IEEE Rev Biomed Eng.*, 2019, vol. 12, pp. 221-239. doi: 10.1109/RBME.2018.2874353.
44. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, vol. 380, pp. 1583-1589. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
45. Sinha A., Lee K.K., Rafferty G.F. et al. Predictors of objective cough frequency in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, pp. 1461-1471.(94). doi: 10.1183/13993003.01369-2015.
46. Smartphone users worldwide 2020. Statista [Internet]. Accessed January 26, 2021. <https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide/>
47. Smith J., Woodcock A. New Developments in the objective assessment of cough. *Lung*, 2008, vol. 186 (S1), pp. 48-54. doi: 10.1007/s00408-007-9059-1.
48. Smith J.A., Kitt M.M., Morice A.H. et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 8, pp. 775-785. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30471-0.
49. Smith J.A., Owen E.C., Jones A.M. et al. Objective measurement of cough during pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 2006, vol. 61, no. 5, pp. 425-429. doi: 10.1136/thx.2005.050963.
50. Spinou A., Lee K.K., Sinha A. et al. The objective assessment of cough frequency in bronchiectasis. *Lung*, 2017, vol. 195, no. 5, pp. 575-585. doi: 10.1007/s00408-017-0038-x.
51. Turner R.D., Birring S.S., Darmalingam M. et al. Daily cough frequency in tuberculosis and association with household infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 8, pp. 863-870. doi: 10.5588/ijtld.17.0652.
52. Turner R.D., Bothamley G.H. How to count coughs? Counting by ear, the effect of visual data and the evaluation of an automated cough monitor. *Respir. Med.*, 2014, vol. 108, no. 12, pp. 1808-1815. DOI:10.1016/j.rmed.2014.10.003.
53. Turner R.D. Cough in pulmonary tuberculosis: Existing knowledge and general insights. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2019, vol. 55, pp. 89-94. doi: 10.1016/j.pupt.2019.01.008.
54. Vernon M., Kline Leidy N., Nacson A., Nelsen L. Measuring cough severity: development and pilot testing of a new seven-item cough severity patient-reported outcome measure. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2010, vol. 4, no. 4, pp. 199-208. doi: 10.1177/1753465810372526.
55. Vigel E., Yigla M., Goryachev Y. et al. Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions. *Cough*, 2010, vol. 6, no. 1, pp. 3. doi: 10.1186/1745-9974-6-3.
56. Williams C.M., Abdulwhhab M., Birring S.S. et al. Exhaled Mycobacterium tuberculosis output and detection of subclinical disease by face-mask sampling: prospective observational studies. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 607-617. doi: 0.1016/S1473-3099(19)30707-8.
57. Windmon A., Minakshi M., Bharti P. et al. TussisWatch: A smart-phone system to identify cough episodes as early symptoms of chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure. *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 1566-1573. doi: 10.1109/JBHI.2018.2872038.
58. Yousaf N., Monteiro W., Matos S. et al. Cough frequency in health and disease. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 241-243. doi: 10.1183/09031936.00089312.
59. Yousaf N., Monteiro W., Parker D. et al. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: A double-blind placebo controlled trial. *Thorax*, 2010, vol. 65, no. 12, pp. 1107-1110. doi: 10.1136/thx.2010.142711.
60. Yuen C.M., Amanullah F., Dharmadhikari A. et al. Turning off the tap: Stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment. *Lancet*, 2015, no. 386, pp. 2334-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00322-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, Студенческая ул., д. 10.
Тел.: +7 (473) 263-81-30.

Овсянников Евгений Сергеевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: ovses@yandex.ru

Будневский Андрей Валериевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии.
E-mail: budnev@list.ru

Дробышева Елена Сергеевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: e.drobysheva76@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой
пульмонологии лечебного факультета.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Телефон: +7 (495) 708-35-76.
E-mail: serg_avdeev@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
Phone: +7 (473) 263-81-30.

Evgeny S. Ovsyannikov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: ovses@yandex.ru

Andrey V. Budnevskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department.
Email: budnev@list.ru

Elena S. Drobysheva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: e.drobysheva76@mail.ru

Sergey N. Avdeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Correspondent Member of RAS,
Head of Pulmonology Department of General Medicine Faculty.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Phone: +7 (495) 708-35-76.
Email: serg_avdeev@list.ru

Поступила 17.01.2021

Submitted as of 17.01.2021

ЭФФЕКТИВЕН ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ¹



Реклама



Ингарон® - интерферон гамма человеческий рекомбинантный, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения (100 000 ME, 500 000 ME)

- Препарат может применяться в сочетании с противотуберкулёзной специфической химиотерапией.
- В процессе иммунокоррекции рекомендуется проведение оценки показателей гуморального и клеточного иммунитета.
- До начала терапии рекомендовано определение индивидуальной чувствительности к интерферону гамма.
- Применение при сочетанной патологии туберкулез/ВИЧ показано при показателях иммунной системы CD4+ не менее 350кл/мкл.

ООО "НПП "Фармаклон" | +7 (495) 120-12-47



1. X.F. Gao, Z.-W. Yang, J. Li. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2011;15:e594–e600.

Утвержденная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ингарон, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинко-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулёза. Эпидемиология и инфекционные болезни.

2017;22(6):276-280. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-6-276-280>. SL Plavinskiy et al. Economic Effectiveness Of Interferon Gamma In The Treatment Of Tuberculosis. RJPBCS. 2018;9(6):1380-1385.

Yola A. et al. Immune-based therapy using gamma interferon ingaron in the treatment of HIV/AIDS patients with active pulmonary tuberculosis (PTB) not previously highly active antiretroviral therapy (HAART). Retrovirology 2006, 3(Suppl 1):S38 doi:10.1186/1742-4690-3-S1-S38

Dawson R, Condos R, Tse D, Huie ML, Ress S, et al. Immunomodulation with Recombinant Interferon-c1b in Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE. 2009;4(9):e6984.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006984>

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.



Случай лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью при использовании эндобронхиального клапана. Анализ ошибок при выборе режима химиотерапии

И. А. БУРМИСТРОВА, Е. В. ЕЖОВА, Х. Б. ДАДАШЕВА, Э. В. ВАНИЕВ, О. В. ЛОВАЧЕВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение пациентки с туберкулезом органов дыхания из множественного семейного контакта с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, у которой в связи с несвоевременно начатым адекватным лечением произошло прогрессирование туберкулезного процесса. В связи с чем общий срок химиотерапии до излечения занял 5 лет, а для закрытия длительно (3 года) существующей деструкции была использована установка эндобронхиального клапана.

Ключевые слова: химиотерапия туберкулеза, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, семейный контакт с туберкулезом, эндобронхиальный клапан, клапанная бронхоблокация, формирование/разрешение ателектаза

Для цитирования: Бурмистрова И. А., Ежова Е. В., Дадашева Х. Б., Ваниев Э. В., Ловачева О. В., Васильева И. А. Случай лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью при использовании эндобронхиального клапана. Анализ ошибок при выборе режима химиотерапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 66-71. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71>

A Clinical Case of Extensive Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis Using an Endobronchial Valve. Analysis of Errors in the Choice of Chemotherapy Regimen

I. A. BURMISTROVA, E. V. EZHOVA, KH. B. DADASHEVA, E. V. VANIEV, O. V. LOVACHEVA, I. A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a female patient with respiratory tuberculosis exposed to several cases of extensive drug resistance in their family. Tuberculosis progressed in this patient due to the late initiation of adequate treatment. Therefore, the total duration of chemotherapy made 5 years till cure was achieved and an endobronchial valve was used to heal persisting (for 3 years) lung destruction.

Key words: tuberculosis chemotherapy, extensive drug resistant tuberculosis, family exposure to tuberculosis, endobronchial valve, valve bronchial block, atelectasis formation/resolution

For citations: Burmistrova I.A., Ezhova E.V., Dadasheva Kh.B., Vaniev E.V., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. A clinical case of extensive drug resistant pulmonary tuberculosis using an endobronchial valve. Analysis of errors in the choice of chemotherapy regimen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 11, P. 66-71. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-66-71>

Для корреспонденции:

Бурмистрова Ирина Александровна
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru

Correspondence:

Irina A. Burmistrova
Email: dr.burmistrova@mail.ru

Одной из основных преград к достижению успеха по ликвидации туберкулеза является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В Российской Федерации заболеваемость МЛУ-ТБ в 2019 г. составила 5,4 на 100 тыс. населения, это 15,8% от всех больных туберкулезом, взятых на учет в 2019 г. [3]. Возрастает среди заболевших туберкулезом число лиц из семейного контакта с МЛУ-ТБ. Так, по данным G. B. Migliori, один бактериовыделитель за два года инфицирует не менее 20 человек, двое из которых заболеют туберкулезом, а один из них будет бактериовыделителем [6]. Наиболее высокий риск заболевания наблюдается в «очагах смерти» от туберкулеза, а также при длительном контакте – в течение 5 лет и более [1]. Согласно выводам ряда исследователей [2, 5, 7], в большинстве случаев у лиц, заболевших туберкулезом, и у источника туберкулезной инфекции из контакта профиль лекарственной устойчивости возбудителя одинаковый. Использование этих данных позволяет своевременного назначать адек-

ватную схему химиотерапии (ХТ) у пациентов без бактериовыделения, что ускоряет процесс лечения. Также в последние годы для ускорения процессов репарации у больных деструктивным туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) используется установка эндобронхиальных клапанов [4].

Приводим клиническое наблюдение успешного лечения пациентки после нескольких неудачных курсов ХТ из-за невнимания врачей к данным анамнеза.

Пациентка Б. 1991 г. р. (28 лет) с ВИЧ-негативным статусом в феврале 2019 г. поступила в отделение ФГБУ «НМИЦ ФПИ» с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе рассасывания, МБТ(-), ШЛУ МБТ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS).

Из анамнеза известно, что больная из множественного семейного контакта: дед, отец, мать болели ШЛУ-ТБ. Отец умер от туберкулеза легких в 2016 г. Пациентка ежегодно проходила рентгеноло-

гическое обследование. В 2013 г. (в возрасте 22 лет) были срочные роды. При плановом обследовании в декабре 2014 г. выявлены изменения в легких, расцененные как инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(-). Госпитализирована в противотуберкулезный стационар по месту жительства, где проводилось лечение по I режиму ХТ в течение 6 мес. На фоне лечения отмечалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в виде нарастания симптомов интоксикации, появления очагов в обоих легких и инфильтратов с полостями деструкций в легочной ткани левого легкого. В июле 2015 г. впервые получен рост МБТ и определена ШЛУ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS). Больная перерегистрирована на IV режим ХТ. Лечение проводилось по схеме: левофлоксацин 0,5 г/сут, капреомицин 0,5 г/сут, пипразинамид 1,0 г/сут, протионамид 0,5 г/сут, циклосерин 0,5 г/сут в течение 12 мес. С мая 2016 г. пациентка стала отмечать постепенное ухудшение самочувствия в виде потливости в ночное время, нарастания слабости, снижения аппетита. Появился кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. Рентгенологически выявлены нарастание инфильтрации и увеличение полостей распада в левом легком.

Из-за прогрессирования туберкулеза на фоне ХТ пациентка направлена в августе 2016 г. для лечения в УКБ фтизиопульмонологии Университета им. И. М. Сеченова. При поступлении общее состояние удовлетворительное, жалобы на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, повышение температуры тела до 38°C, одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, снижение аппетита. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, умеренной влажности, тургор кожи сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Менингеальные симптомы отрицательные. Аускультативно: дыхание везикулярное, разнокалиберные влажные хрипы в проекции верхней доли левого легкого. Частота дыхательных движений – 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 86 в 1 мин. Артериальное давление – 100/60 мм рт. ст. Живот поддается глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Край печени не выступает из-под реберной дуги, мягкий, эластический, гладкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Рост – 169 см, масса тела – 47 кг, индекс массы тела – 16,46.

В клиническом анализе крови: эритроциты – $5,19 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $13,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 47 мм/ч. При люминесцентной микроскопии мокроты кислотоустойчивые микобактерии обнаружены 3+, с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена ДНК МБТ в мокроте, определена устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. При исследовании функции

внешнего дыхания: значительное снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу, жизненная емкость легких – 38%, объем форсированного выдоха за первую секунду – 42%. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 26.08.2016 г.: по всему левому легкому определяются множественные сливные очаги и фокусы с участками деструкций разного калибра, крупная полость в верхней доле левого легкого имеет сложную конфигурацию и ее стенка спаена с плеврой (рис. 1). При проведении бронхоскопии выявлен инфильтративный туберкулез верхнедолевого бронха левого легкого.

По данным комплексного обследования поставлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ МБТ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS); инфильтративный туберкулез верхнедолевого бронха левого легкого. Развернуто лечение

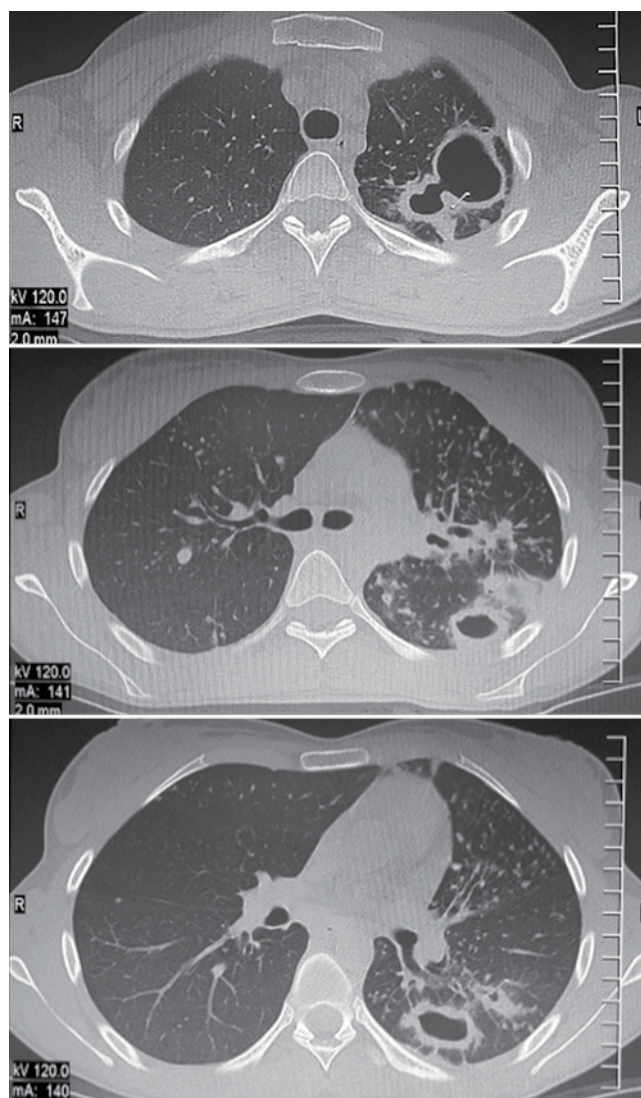


Рис. 1. Компьютерная томограмма ОГК от 26.08.2016 г. пациентки Б. Описание в тексте

Fig. 1. Chest computed tomography of Patient B. as of 26.08.2016, described in the text

по V режиму ХТ: линезолид 0,6 г/сут, моксифлоксацин 0,4 г/сут, циклосерин 0,5 г/сут, капреомицин 0,5 г/сут, пиразинамид 1,0 г/сут. Лечение осложнялось развитием побочных реакций на прием препаратов. На внутримышечное введение капреомицина через 1 мес. развилась аллергическая реакция в виде появления сыпи на коже лица, туловища, верхних конечностей, в общем анализе крови отмечалась эозинофилия до 25%. Побочная реакция купировалась проведением дезинтоксикационной терапии и назначением антигистаминных препаратов. Через 2 мес. ХТ по V режиму развилось лекарственное поражение печени: тошнота, горечь во рту, снижение аппетита. Биохимический анализ крови: повышение уровня АЛТ до 186 Е/л (в 3,4 раза выше верхней границы нормы), АСТ до 112 Е/л (в 3,3 раза выше верхней границы нормы). Проводилась дезинтоксикационная терапия, были назначены эссенциальные фосфолипиды, которые в дальнейшем пациентка получала в течение всего курса ХТ. На КТ ОГК через 10 мес. ХТ по V режиму отмечена положительная динамика: уменьшение размеров полостей распада и частичное рассасывание инфильтрации в обеих долях левого легкого, рассасывание очагов в обоих легких (рис. 2). При контрольной бронхоскопии в июне 2017 г. отмечено излечение туберкулеза верхнедолевого бронха левого легкого. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана по месту жительства, там в противотуберкулезном диспансере продолжала лечение по V режиму в фазе продолжения тремя препаратами: линезолид 0,6 г/сут, моксифлоксацин 0,4 г/сут, циклосерин 0,5 г/сут.

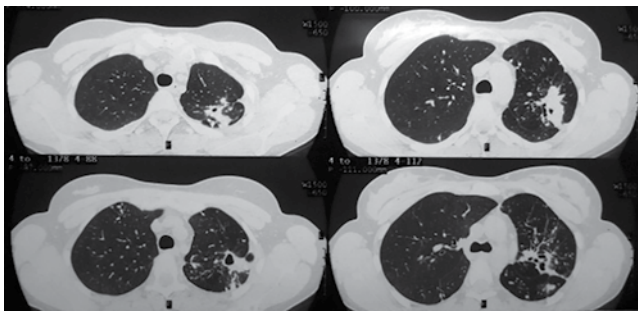


Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГК от июня 2017 г. пациентки Б. Описание в тексте

Fig. 2. Chest computed tomography of Patient B. as of June, 2017, described in the text

В феврале 2019 г. при очередной КТ ОГК (рис. 3) в S_2 левого легкого сохранялась тонкостенная каверна. Замедленные процессы репарации и длительное сохранение каверны явились причиной направления пациентки в ФГБУ «НМИЦ ФПИ», где ей после дообследования, при котором в мокроте методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, было предложено оперативное лечение или установка эндобронхиального клапана (ЭК) в дренирующий каверну бронх.

Пациентка категорически отказалась от операции и наркоза, и 26.02.2019 г. года ей была проведена



Рис. 3. Компьютерная томограмма ОГК от 08.02.2019 г. пациентки Б. Описание в тексте

Fig. 3. Chest computed tomography of Patient B. as of 08.02.2019, described in the text

клапанная бронхоблокация. При фибробронхоскопии под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина установлен ЭК № 10 в устье верхнезонального бронха левого легкого. Эндоскопическую манипуляцию перенесла удовлетворительно, последующие 3 дня дополнительно получала противокашлевые препараты для профилактики смещения ЭК. ХТ проводилась в прежнем объеме по фазе продолжения, пациентка была выписана на амбулаторное лечение в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. При контрольной КТ ОГК через 2 мес. после установки ЭК зафиксировано формирование ателектаза сегментов $S_{1,2,3}$ левого легкого, полость не определялась. Самочувствие пациентки и лабораторные показатели были в норме. При дистанционной консультации было рекомендовано продолжать лечение и рассмотреть вопрос об удалении ЭК не ранее чем через 6 мес. после его установки. По семейным обстоятельствам пациентка смогла приехать в клинику ФГБУ «НМИЦ ФПИ» для обследования и удаления ЭК только в октябре 2019 г. На КТ ОГК от 24.10.2019 г. (через 39 мес. лечения по V режиму ХТ, из них в сочетании с установкой ЭК – 8 мес.) сохранялся ателектаз сегментов $S_{1,2,3}$ левого легкого, полости распада не определялись, очаговые изменения уплотнились (рис. 4). При фибробронхоскопии под местной анестезией 28.10.2019 г. проведено удаление ЭК из устья верхнезонального бронха левого легкого. Разрастание грануляций, часто сопровождающих клапанную бронхоблокацию, у данной пациентки было выражено незначительно. Эндобронхиальный клапан был захвачен гибкими щипцами, введенными в канал фибробронхоскопа (ФБС), и извлечен вместе с ФБС из дыхательных путей и ротовой полости. Затем ФБС повторно введен в трахеобронхиальное дерево для осмотра его после удаления ЭК. Просвет верхнедолевого бронха слева и его сегментарные бронхи были открыты, гиперемированы, отечны, на слизистой верхнезонального бронха имелись поверхностные повреждения – следы контакта с головной

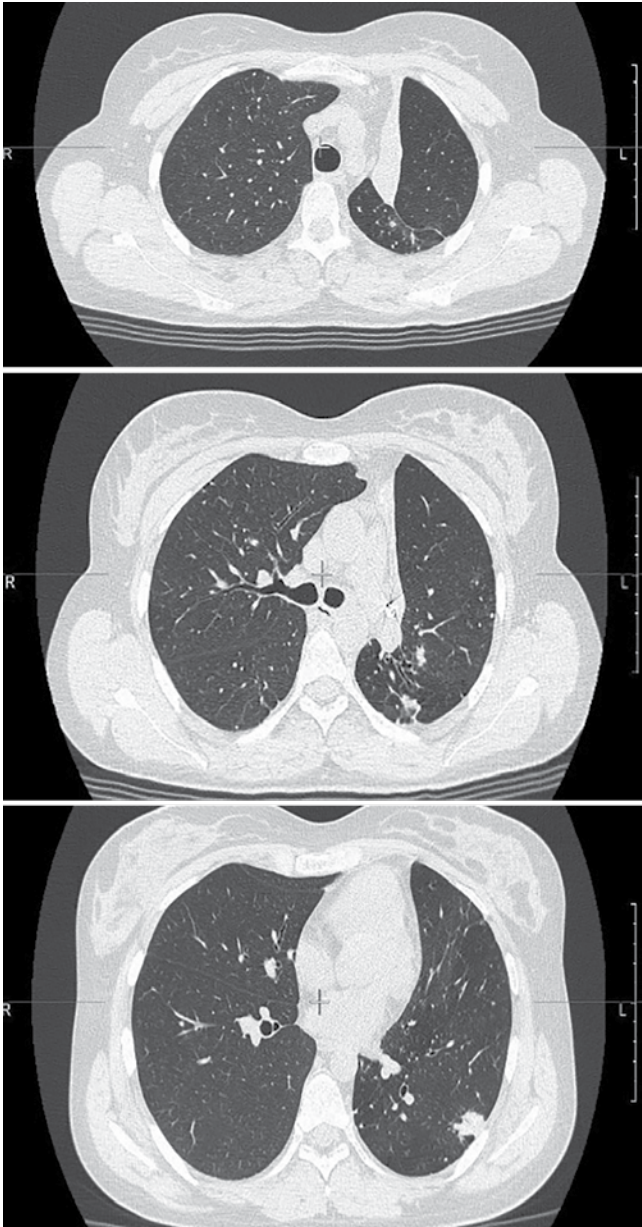


Рис. 4. Компьютерная томограмма ОГК от 24.10.2019 г. пациентки Б. Описание в тексте

Fig. 4. Chest computed tomography of Patient B. as of 24.10.2019, described in the text

частью ЭК во время длительного нахождения в бронхе и образовавшиеся при удалении ЭК.

Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для продолжения лечения с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе рассасывания и рубцевания, МБТ(-), ШЛУ МБТ (S H R E Z Am Km Cm Eto Ofx PAS). Пациентка успешно завершила лечение туберкулеза в декабре 2019 г. после удаления ЭК при контрольной КТ ОГК 19.01.2020 г. зафиксировано расправление ателектаза в верхней доле левого легкого, воздушные сегменты $S_{1,2,3}$ хорошо просматриваются, в них фиброзные изменения на фоне очагов и зажившей каверны (рис. 5).

Комментарий. Ошибки ведения пациентки заключались в следующем: у пациентки без бактериовыделения изначально было назначено лечение по I режиму ХТ четырьмя препаратами ввиду отсутствия данных о лекарственной чувствительности МБТ, хотя было известно, что она из длительного семейного контакта с больными ШЛУ-ТБ (спектр лекарственной устойчивости МБТ у них был известен). В результате неэффек-

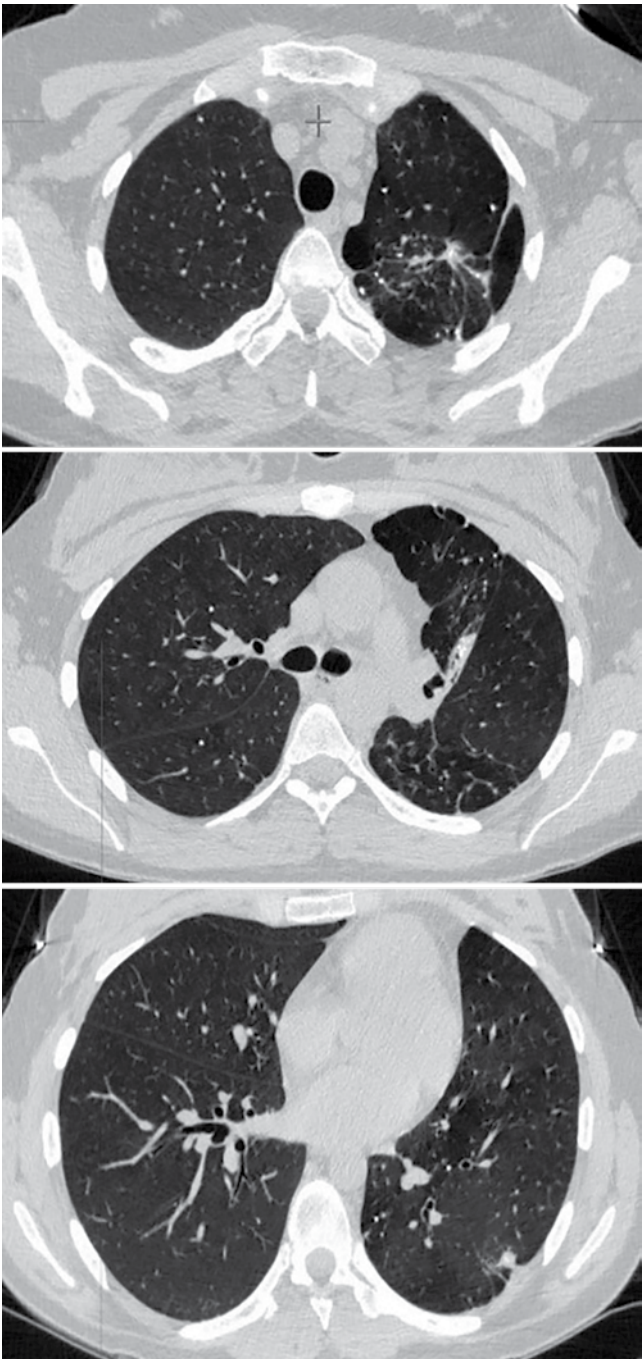


Рис. 5. Компьютерная томограмма ОГК от 19.01.2020 г. пациентки Б. Расправление ателектаза легкого после удаления ЭК. Описание в тексте

Fig. 5. Chest computer tomography of Patient B. as of 19.01.2020. Atelectasis resolution after removal of the endobronchial valve. Described in the text

тивного лечения продолжалось прогрессирование туберкулеза: появились очаги и инфильтраты с полостями деструкции в легких (рентгенологическое исследование), зафиксировано начало бактериовыделения (всеми методами, что дало возможность выявить собственный спектр лекарственной устойчивости возбудителя). Только через 6 мес. пациентка была перерегистрирована на IV режим ХТ. При этом были также допущены ошибки: в схему были включены левофлоксацин, капреомицин, пиразинамид, протионамид, хотя уже было известно о наличии устойчивости МБТ к данным препаратам. Лекарственная чувствительность была сохранена только к циклосерину, что явно недостаточно для воздействия на популяцию МБТ. В результате отмечено дальнейшее прогрессирование туберкулеза. Далее при составлении схемы V режима также допущены ошибки: включены капреомицин и пиразинамид, данные о лекарственной устойчивости возбудителя к ним уже имелись. Не был назначен бедаквилин, который рекомендован для включения в схему V режима. При переводе на фазу продолжения V режима было оставлено лишь 3 препарата.

Несмотря на положительный эффект при лечении по V режиму ХТ, надежды на закрытие в верхней доле левого легкого полости распада не было, так как она существовала более 3 лет, имелись спайки с плеврой и ее окружали фиброзные изменения в

легочной ткани. При этом при ПЦР-исследовании мокроты была обнаружена ДНК МБТ. Добиться заживления каверны удалось методом коллапсотерапии, путем установки ЭЖ в левый верхнезональный бронх. Три сегмента, содержащие и окружающие каверну в левом легком, были коллабированы до ателектаза, после 8 мес. удалось успешно расправить все участки легкого, удалив ЭЖ.

В общей сложности лечение пациентки составило 5 лет (60 мес.) с включением в схему лечения препаратов резервного ряда. При своевременном назначении лечения по данным лиц из контакта и аккуратном выполнении врачом Федеральных рекомендаций при формировании схемы ХТ минимальный срок лечения туберкулеза у этой пациентки мог составить 18-24 мес.

Заключение

Данным клиническим наблюдением продемонстрированы ошибки ведения пациентки с ШЛУ-ТБ, которые привели к прогрессированию туберкулезного процесса и значительному увеличению сроков лечения. Также показана возможность излечения распространенного деструктивного ШЛУ-ТБ легких даже при запоздалом назначении эффективной схемы ХТ и закрытия каверны с длительным существованием (3 года) путем применения установки ЭЖ в дренирующий зональный бронх.

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. Келасова Н. В. Туберкулез органов дыхания у подростков. Основные причины формирования распространенных процессов: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
2. Мадасова В. Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
3. Основные показатели по туберкулезу (ТБ) по России в 2015-2019 гг. [Electronic resource]. URL: https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb_rf_osnovnye_pokazateli_2019.pdf (accessed: 12.08.2020).
4. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Вицелли Е. А., Хитева А. Ю. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 55-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.
5. Стерликов С. А., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Глебов К. А., Васильева И. А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 28-33. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33>.
6. Migliori G. B., Sotgiu G., Lange C., Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future // Eur. Respir. J. – 2010. – № 36. – P. 475-477.
7. Samoilova A., Ergeshov A., Kiseleva Y., Kazenny B., Burakova M., Vasilyeva I. Influence of contact with TB patients on drug resistance pattern of new TB patients // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 12. – P. S318-PC-775-16.

REFERENCES

1. Kelasova N.V. *Tuberkulez organov dykhaniiya u podrostkov. Osnovnye prichiny formirovaniya rasprostranennykh protsessov. Diss. kand. med. nauk.* [Respiratory tuberculosis in adolescents. Main causes of disseminated diseases. Cand. Diss.]. Moscow, 2007.
2. Madasova V.G. *Lekarstvenno-ustoychivy tuberkulez u detey. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Drug resistant tuberculosis in children. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 25 p.
3. Osnovnye pokazateli po tuberkulezu (TB) po Rossii v 2015-2019 gg. [Main tuberculosis rates in Russia in 2015-2019]. Available: https://mednet.ru/images/materials/CMT/tb_rf_osnovnye_pokazateli_2019.pdf (Accessed: 12.08.2020).
4. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V., Sadovnikova S.S., Viechelli E.A., Khiteva A.Yu. Personalized treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.
5. Sterlikov S.A., Samoylova A.G., Testov V.V., Glebov K.A., Vasilyeva I.A. Assessment of effectiveness of the empiric treatment regimen in tuberculosis patients suspected with multiple drug resistance in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 28-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33>.
6. Migliori G.B., Sotgiu G., Lange C., Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. *Eur. Respir. J.*, 2010, no. 36, pp. 475-477.
7. Samoilova A., Ergeshov A., Kiseleva Y., Kazenny B., Burakova M., Vasilyeva I. Influence of contact with TB patients on drug resistance pattern of new TB patients. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 12, pp. S318-PC-775-16.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Бурмистрова Ирина Александровна
врач-фтизиатр.
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru

Ежова Елена Васильевна
врач-фтизиатр.

Дадашева Хава Бексултановна
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением терапии № 3.

Ваниев Эдуард Владимирович
кандидат медицинских наук,
заведующий отделением терапии № 2.

Ловачева Ольга Викторовна
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.

Васильева Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, директор.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Irina A. Burmistrova
*Phthisiologist.
Email: dr.burmistrova@mail.ru*

Elena V. Ezhova
Phthisiologist.

Khava B. Dadasheva
*Candidate of Medical Sciences,
Head of Therapy Department no. 3.*

Eduard V. Vaniev
*Candidate of Medical Sciences, Head of Therapy Department
no. 2.*

Olga V. Lovacheva
*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head Researcher.*

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Поступила 21.02.2021

Submitted as of 21.02.2021



**Изокомб[®], Фтизоэтам[®] В6 и Фтизопирам[®] В6
содержат в своем составе **Витамин В6**
для профилактики и лечения периферической
полиневропатии у пациентов, принимающих
антибиотики**

Витамин В6 – предотвращает развитие изониазид-ассоциированной полиневропатии³

Витамин В6 – устраняет гиповитаминозное состояние, развивающееся на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний

Дозы витамина В6 в комбинированных противотуберкулезных препаратах* АО «АКРИХИН» соответствуют рекомендациям ВОЗ и Американского торакального общества^{1, 2}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Комбинированные противотуберкулезные препараты АО «АКРИХИН» Изокомб[®], Фтизопирам[®] В6, Фтизоэтам[®] В6

1. Рекомендации ВОЗ, 4 издание 2011
2. Payam Nahid, Susan E. Dorman et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 10, 2016
3. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. №3. С 58-65.

АКРИХИН – Ваш выбор в борьбе с туберкулезом

Российское производство по стандартам GMP[®]



акрихин
Люди заботятся о Людях



Терапия
туберкулеза
(различной формы
и локализации)^{1,2,3}



Профилактика
туберкулеза
в том, числе
и у больных
с ВИЧ инфекцией^{1,3}



Снижают
лекарственную
нагрузку на пациента
от 2 до 4 раз⁴



Список литературы:

1. Инструкция по применению препаратов, утвержденные МЗ РФ
2. Приказ №951 от 29.12.2014г «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания»
3. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных с ВИЧ инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, В.В. Покровского, Е.Е. Ворониной. - 2016
4. Г.Б. Соколова, А.П. Зуева, Л.В. Мохирева, Р.Д. Дубинский. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов. // Главный врач. - 2005. - С.26-33
5. Good Manufacturing Practice - Надлежащая производственная практика.
6. Product GMP Standard - Продукт по стандартам GMP.

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

ЛП-002281-221013



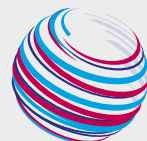
Реклама

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквилена в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

 **Sirturo™**

 **Generium**

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

 **rbs Фармстандарт**