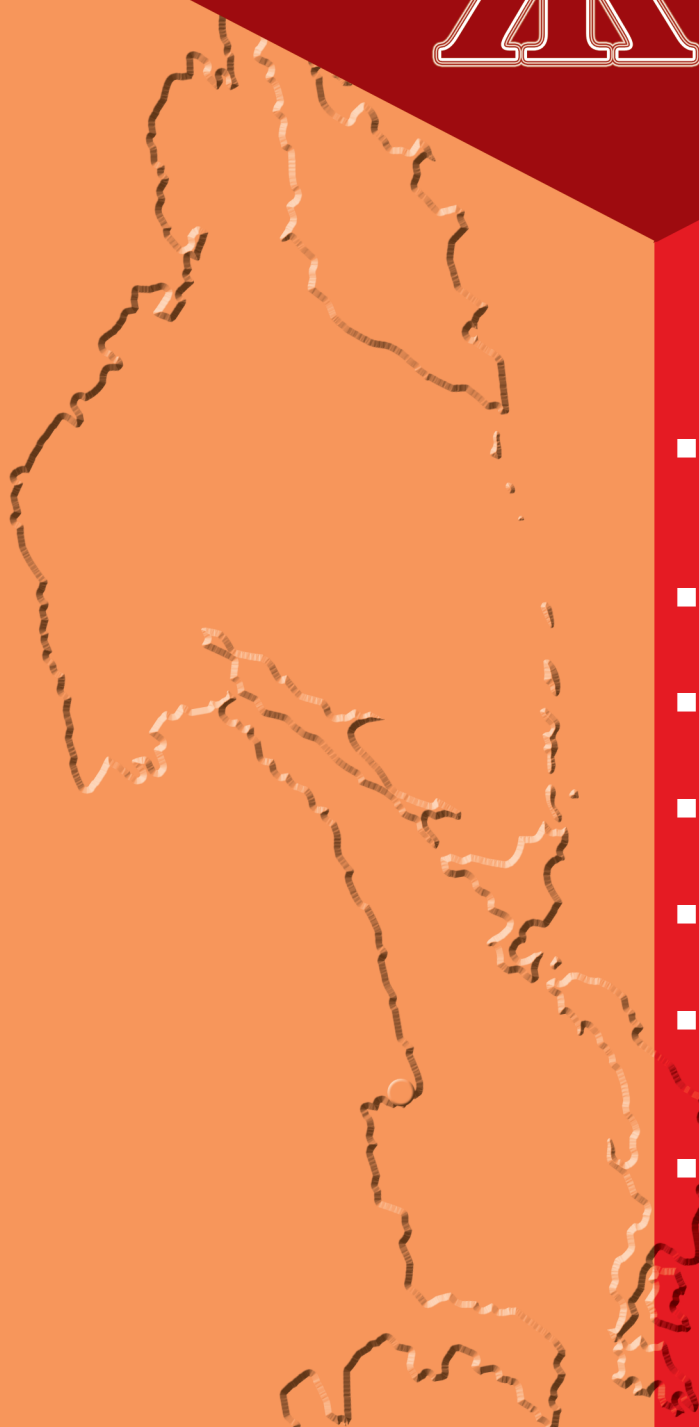


Тихоокеанский Медицинский Журнал

2022, № 4



- ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ ЗА 2005–2020 гг.
- ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2021 ГОДУ
- ТРЕС – ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРЕДИКТОР РИСКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
- ОРГАНИЗАЦИЯ СКРИНИНГА ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В МЕГАПОЛИСЕ
- ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКА НА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)
- СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ *IN VIVO* (ПРОБА МАНТУ И ПРОБА С АТР) И *IN VITRO* (QUANTIFERON – GIT) В ВЫБОРКЕ У ДЕТЕЙ
- ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У РЕБЕНКА

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

Тихоокеанский медицинский журнал

2022, № 4 (90)

Октябрь–декабрь 2022 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор **Шуматов В.Б.**, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН

Зам. главного редактора: **Елисеева Е.В.**, д-р мед. наук, проф., **Чертков В.М.**, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **Калининченко С.Г.**, д-р мед. наук, доц.

Ответственный секретарь **Кабалык М.А.**, канд. мед. наук, доц.

Редактор номера: **Мотанова Л.Н.**, д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Антоненко Ф.Ф., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Беседнова Н.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

Дюйзен И.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Ковтун О.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Екатеринбург)

Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Хабаровск)

Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Смоленск)

Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф. (Омск)

Павлов В.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Уфа)

Пиголькин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Шуматова Т.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Кожевников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

Мареев В.Ю., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Полевщиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

Рыжовский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций: ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (ГАУЗ «ККЦ СВМП»). Адрес: 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора). Адрес: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1. Министерство здравоохранения Приморского края. Адрес: 690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4. тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор **В.Б. Шуматов**

Зав. редакцией **Е.П. Каргалова**

Редактор **Е. Верниковская**

Верстальщик **О.А. Юнина**

Корректор **Л.А. Зелексон**

Подписано в печать 26.12.2022

Отпечатано 23.01.2023. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 14,5.

Заказ № 7310. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «БЕАН»: 603003, Нижний Новгород, ул. Баррикад, 1, корп. 5

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2022

Pacific Medical Journal

2022, No. 4

October–December, 2022

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS

Deputy editors-in-chief: *Eliseeva E.V.*, MD, PhD, Prof.; *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Kalinichenko S.G.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial secretary *Kabalyk M.A.*, MD, PhD, Associate Prof.

Publishing editor: *Motanova L.N.*, MD, PhD, Prof.

Editorial board

Antonenko F.F., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Besednova N.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Chazova I.E., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Chernyak B.A., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Dyuizen I.V., MD, PhD, AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Geltser B.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Grinshteyn Yu.I., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Kolosov V.P., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveshchensk, Russia)

Kovtun O.P., MD, PhD, Acad. of RAS (Ekaterinburg, Russia)

Kozlov R.S., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

Kuchma V.R., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Marinkin I.O., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

Nezvorova V.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Obuhova T.M., MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

Pavlov V.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Ufa, Russia)

Pigolkin Yu.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Shumatova T.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Stegny K.V., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Stonik V.A., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Trankovskaya L.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Luchaninova V.N., MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Markelova E.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Perelman Yu.M., MD, PhD, Prof. (Blagoveshchensk, Russia)

Polevshchikov A.V., PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Ryzhavsky B.Ya., MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

International editorial council

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Editorial council

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Belevsky A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Botvinkin A.D., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Chumakova G.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Davidovich I.M., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Gorovoy P.G., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Khotimchenko Yu.S., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Kozhevnikov V.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University
(2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation;
Phone: +7 (423) 242-97-78)

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha Str., Vladivostok, 690091, RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, RF)
Ministry of Health of Primorsky Krai (2, 1st Morskaya Str., Vladivostok, 690007, RF)

Mass media registration certificate dated Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584

Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print December 26, 2022
Printed January 23, 2023
Offset printing. Format 60×90/8
14.5 cond. printed sheets. Ord. No. 7310.
Edition 1000 copies

Printed by
BEAN Ltd.
1, build. 5, Barricad str., Nizhny Novgorod, 603003, Russian Federation

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgm.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, 2022

Обзоры

- Саталкина Т.С., Бродская Т.А., Гельцер Б.И.
Артериальная гипертензия и противоопухолевая
лекарственная терапия: патофизиологические
взаимосвязи и клиническое значение 5
- Кубышкин А.В., Салиева Г.М., Фомочкина И.И.,
Водолажский Д.И.
Молекулярно-генетическое тестирование
при раке яичников 11
- Сенатов А.В., Сенатов Ю.А., Кравченко Е.В.
Запрет эвтаназии как обязанность жить 19

Оригинальные исследования

- Наконечная С.Л., Аксенова В.А., Мизерницкий Ю.Л.
Сопоставление результатов иммунодиагностических тестов
in vivo (проба Манту и проба с АТР) и *in vitro* (QuantiFERON –
GIT) в группах детей, имеющих хроническую неспецифическую
бронхолегочную патологию в сочетании с различными
проявлениями туберкулезной инфекции 25
- Стерликов С.А., Аксёнова В.А., Михайлова Ю.В.,
Кучерявая Д.А.
Эпидемическая ситуация по туберкулезу
в Дальневосточном федеральном округе в 2021 году 30
- Важенина А.А., Шастин А.С., Транковская Л.В.,
Анищенко Е.Б., Иванова И.Л., Газимова В.Г., Цепилова Т.М.,
Шепарев А.А., Ковальчук В.К.
Характеристика заболеваемости работающего населения
в Дальневосточном федеральном округе за 2005–2020 гг. 35
- Довгальук И.Ф., Кудлай Д.А., Старшинова А.А.
Эпидемические показатели туберкулеза у детей до и после
пандемии COVID-19 в Северо-Западном федеральном округе
Российской Федерации: прогноз и моделирование 43
- Астафьев А.С., Таххан А., Васильева Л.А., Виноградова А.С.
Современные иммунологические тесты раннего выявления
туберкулезной инфекции у детей в Ярославской области 49
- Смердин С.В., Плеханова М.А., Калинина О.А.,
Луданный Р.И., Лазебный С.В., Филиппов П.Н., Казаков А.В.,
Кудлай Д.А., Пахлавонова А.Д.
TREC – персонализированный предиктор риска туберкулеза
у детей раннего и дошкольного возраста 54
- Севостьянова Т.А., Шамуратова Л.Ф., Зубова О.В.,
Слогоцкая Л.В., Корчагин М.П.
Организация скрининга латентной туберкулезной
инфекции у детей в мегаполисе 58
- Гордиенко В.П., Побережский А.В.
Эпидемиологическая характеристика рака щитовидной железы
у жителей восточных регионов Российской Федерации 63
- Грицина О.П., Яценко А.К., Транковская Л.В., Тарасенко Г.А.,
Мироненко Ю.К., Шепарев А.А., Ковальчук В.К.
Особенности режима питания и энергетической ценности
рационов современных обучающихся вузов 72
- Горский П.О., Гончарова Е.В.
Параметры суточного мониторинга артериального
давления у пациентов с истинной полицитемией 76
- Наблюдения из практики
- Пахлавонова А.Д., Сокольская Е.А., Мильянкova И.Е.
Течение туберкулеза у подростка на фоне коронавирусной
инфекции (клиническое наблюдение) 83
- Лугинова Е.Ф., Николаева Д.А., Гурьева О.И., Никифорова Е.А.
Случай туберкулеза у недоношенного новорожденного
с благоприятным исходом 88

Reviews

- Satalkina T.S., Brodskaya T.A., Geltser B.I.
Arterial hypertension and anticancer drug therapy:
pathophysiological relationships and clinical significance 5
- Kubyshkin A.V., Salieva G.S., Fomochkina I.I.,
Vodolazhsky D.I.
Molecular genetic testing in ovarian cancer 11
- Senatov A.V., Senatov U.A., Kravchenko E.V.
Prohibition of euthanasia as a duty to live 19

Original Researches

- Nakonechnaya S.L., Aksenova V.A., Mizernitskiy Yu.L.
Comparative sensitivity of immunodiagnostic tests
in vivo (Mantoux and RTA) and *in vitro* (QuantiFERON –
GIT) in children with chronic nonspecific bronchopulmonary
pathology associated with various tuberculosis 25
- Sterlikov S.A., Aksyonova V.A., Mikhailova Yu.V.,
Kucheryavaya D.A.
Epidemic situation of tuberculosis
in the Far Eastern Federal District of Russia in 2021 30
- Vazhenina A.A., Shastin A.S., Trankovskaya L.V.,
Anishchenko E.B., Ivanova I.L., Gazimova V.G., Tsepilova T.M.,
Sheparev A.A., Kovalchuk V.K.
Morbidity of the working population
in the Far Eastern Federal District in 2005–2020 35
- Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A., Starshinova A.A.
Tuberculosis prevalence in children in the Northwestern
Federal District of Russia before and after COVID-19 pandemic:
prognosis and epidemiological models 43
- Astafiev A.S., Takhkhan A., Vasilyeva L.A., Vinogradova A.S.
Modern immunological tests for early detection of tuberculosis
infection in children in the Yaroslavl Oblast 49
- Smerdin S.V., Plekhanova M.A., Kalinina O.A., Ludanny R.I.,
Lazebny S.V., Filippov P.N., Kazakov A.V., Kudlay D.A.,
Pahlavonova A.D.
TREC as a personalized tuberculosis predictor
in infants and preschool children 54
- Sevostyanova T.A., Shamuratova L.F., Zubova O.V.,
Slogotskaya L.V., Korchagin M.P.
A screening study of latent tuberculosis infection
in children in a metropolis city 58
- Gordienko V.P., Poberezhetsky A.V.
Thyroid cancer in the Far Eastern Federal District of Russia 63
- Gritsina O.P., Yatsenko A.K., Trankovskaya L.V., Tarasenko G.A.,
Mironenko Yu.K., Sheparev A.A., Kovalchuk V.K.
Nutrient and energy intake of modern university students 72
- Gorskij P.O., Goncharova E.V.
24-hour blood pressure monitoring in patients
with polycythemia vera 76
- Practice Observation
- Pakhlavonova A.D., Sokolskaya E.A., Milyankova I.E.
Tuberculosis and SARS-CoV-2 coinfection
in an adolescent child (clinical case) 83
- Luginova E.F., Nikolaeva D.A., Guryeva O.I., Nikiforova E.A.
A case of tuberculosis in a premature newborn
with favorable outcome 88

Мартыяс А.Р., Примаков Н.В., Глушкова А.С., Журавлева Т.Ю.,
Фадеев П.А.
Опыт применения метода клапанной бронхоблокации
в Приморском крае при лечении туберкулеза органов
дыхания у ребенка 92

Организация здравоохранения

Кабиева А.А., Шульгина Н.А., Доронина Л.В., Рыпалова И.Д.
Особенности организации амбулаторной
офтальмохирургической помощи в условиях коронавирусной
инфекции на базе владивостокской поликлиники № 3 96

Марченко А.Н., Самохвалов Н.В., Гасендыч Т.Г.,
Высоцкая С.Ю., Степанова Е.А.
Опыт проведения выездных консультаций пациентов
с глаукомой в г. Комсомольске-на-Амуре, оценка их
эффективности 99

Мотанова Л.Н., Калашников П.Е.
Организация скрининга и ранней диагностики
туберкулеза у подростков Приморского края 104

Педагогика

Садова Н.Г., Крукович Е.В., Матиенко Л.Е., Мостовая И.Д.
Технологии интерактивного обучения в клинической
подготовке будущих специалистов – врачей при изучении
дисциплины «педиатрия» 108

Martyias A.R., Prymak N.V., Glushkova A.S., Zhuravleva T.U.,
Fadeev P.A.
Experience in using the method of valve bronchial block
in Primorsky Krai in treatment of respiratory tuberculosis
in a child 92

Public Health Organization

Kabieva A.A., Shulgina N.A., Doronina L.V., Rypalova I.D.
Organization of outpatient ophthalmic surgical care
under the conditions of coronavirus infection
in Vladivostok Polyclinic № 3 96

Marchenko A.N., Samokhvalov N.V., Gasendych T.G.,
Vysotskaya S.Yu., Stepanova E.A.
Experience and efficiency of outreach diagnostics
for glaucoma patients in Komsomolsk-on-Amur 99

Motanova L.N., Kalashnikov P.E.
Tuberculosis screening and early diagnostics
in adolescents in Primorsky Krai 104

Pedagogics

Sadova N.G., Krukovich E.V., Matienko L.E., Mostovaya I.D.
Interactive technologies in the clinical training of future
pediatricians 108

УДК 615.277.065+616.12-008.331.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10



Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение

Т.С. Саталкина¹, Т.А. Бродская^{1,2}, Б.И. Гельцер¹¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее частым кардиоваскулярным осложнениям противоопухолевой лекарственной терапии. В обзоре рассмотрены основные группы препаратов, индуцирующих развитие ятрогенной АГ при лечении злокачественных новообразований, патофизиологические механизмы повышения артериального давления (АД), а также клиническое значение развития АГ на фоне лечения цитостатиками и таргетными препаратами. Так, наиболее часто АГ регистрируется при применении ингибиторов ангиогенеза, а также алкилирующих цитостатиков, антиметаболитов, таксанов, ингибиторов протеасом. Кроме того, повышению АД могут способствовать эритропоэтины, глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства, применяемые в рамках симптоматической терапии. Контроль и своевременная коррекция АД у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, позволит в полном объеме осуществить программу лечения и улучшить их качество жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоонкология, ятрогенная, противоопухолевая терапия

Поступила в редакцию 18.10.22. Получена после доработки 27.10.22. Принята к печати 10.11.22

Для цитирования: Саталкина Т.С., Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10

Для корреспонденции: Саталкина Татьяна Сергеевна – аспирант Департамента клинической медицины Школы медицины Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10, Кампус ДВФУ, корпус М (25)); ORCID: 0000-0002-5192-4911; тел.: +7 (924) 525-95-81; e-mail: sts_sava1997@mail.ru

Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationships and clinical significance

T.S. Satalkina¹, T.A. Brodskaya^{1,2}, B.I. Geltser¹¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most common cardiovascular complications of anticancer drug therapy. In this review article, we consider the main groups of anticancer drugs that may cause the development of iatrogenic AH, the pathophysiological mechanisms of increased blood pressure, as well as the clinical significance of AH developed during treatment with cytostatics and targeted drugs in the practice of an oncologist and a cardiologist. It was found that AH is frequently associated with the use of angiogenesis inhibitors, as well as alkylating cytostatics, antimetabolites, taxanes, and proteasome inhibitors. In addition, erythropoietins, glucocorticosteroids, and non-steroidal anti-inflammatory drugs used as part of supportive therapy may contribute to an increase in blood pressure. Management of hypertension in cancer patients is an important part of antitumor treatment therapy whose implementation contributes to improving their quality of life. Research into various clinical and pathophysiological aspects of cardiovascular disorders in cancer patients is becoming increasingly relevant, which is indicated by the rapid development of cardio-oncology, a new interdisciplinary field of knowledge aimed at developing practical recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of cardiovascular toxicity caused by anticancer therapy.

Keywords: arterial hypertension, cardio-oncology, iatrogenia, anticancer therapy

Received 18 October 2022. Revised 27 October 2022. Accepted 10 November 2022

For citation: Satalkina T.S., Brodskaya T.A., Geltser B.I. Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationship and clinical significance. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10

Corresponding author: Tatyana S. Satalkina, postgraduate at the Department of Clinical Medicine of the School of Medicine of Far Eastern Federal University (690922, Vladivostok, Russian Island, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, building M (25)); ORCID: 0000-0002-5192-4911; phone: +7 (924) 525-95-81; e-mail: satalkina.ts@mail.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из ведущих причин смертности среди населения большинства стран мира. Согласно базе данных GLOBOCAN (Global Cancer Observatory: Cancer today), в 2020 году в мире зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев ЗНО, из которых почти 10 миллионов закончились смертельным исходом [1].

Постоянное совершенствование технологий ранней диагностики и лечения ЗНО способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов [2]. Эффективность применения противоопухолевых препаратов в ряде случаев ограничивается их кардиоваскулярной токсичностью, в том числе за счет развития «новой» артериальной гипертензии (АГ)

или обострения ранее существующей [3]. Известно, что АГ является одним из наиболее частых побочных эффектов противоопухолевой терапии, включая химиотерапевтические и таргетные препараты [4]. Она имеет место у 29% больных с ЗНО до начала противоопухолевой терапии, а при ее применении этот показатель достигает 80% [5]. Чаще всего повышение артериального давления (АД) фиксируется при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [6]. Значительно реже АГ регистрируется у больных на фоне терапии алкилирующими цитостатиками, антиметаболитами, ингибиторами протеасом и др. [4, 7]. Вместе с тем достоверно оценить истинную распространенность «новой» АГ среди пациентов с ЗНО затруднительно из-за высокой вероятности развития стресс-индуцированной и «маскированной» АГ [8]. Последняя характеризуется латентным течением, субклиническим поражением органов-мишеней и увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Наличие ранее недиагностированной АГ до начала химиотерапии значительно увеличивает риск индуцированной сердечно-сосудистой токсичности [9]. Клинические особенности ятрогенной АГ зависят от возраста, специфики «фоновой» АГ, схемы лекарственной противоопухолевой терапии и дозирования используемых препаратов [10]. У большинства пациентов с ЗНО развитие АГ ассоциировано с использованием стимуляторов эритропоэза, глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств. Состояние АГ на фоне противоопухолевой терапии оценивается по шкале токсичности CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) от 1-й до 5-й степени [11].

О возрастающей актуальности исследования различных клинических и патофизиологических аспектов сердечно-сосудистых нарушений при онкопатологии свидетельствует формирование нового направления – кардиоонкологии [12], а также разработка практических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению кардиоваскулярной токсичности, вызванной использованием противоопухолевых препаратов [13, 14]. В последние годы в онкологии все большее внимание уделяется лекарственной ятрогении, под которой понимают неблагоприятные реакции, возникающие при назначении лекарственных средств. По рекомендации ВОЗ выделяют несколько основных типов лекарственной ятрогении: тип А – предсказуемые; тип В – непредсказуемые; тип С – при длительном применении, вызывающие зависимость, синдром отмены; тип Д – обладающие канцерогенными и/или ятрогенными эффектами [15].

АГ является наиболее частым побочным эффектом со стороны сердечно-сосудистой системы при применении ингибиторов VEGF [16]. Ингибиторы ангиогенеза представлены моноклональными антителами (бевацизумаб, панитумумаб и др.), препятствующими связыванию VEGF с его рецептором, и мультикиназными ингибиторами (сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб),

воздействующими на внутриклеточные сигнальные пути и другие ростовые молекулы. Процесс ангиогенеза контролируют различные факторы, среди которых VEGF выполняет основную регулирующую функцию. Связываясь с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, он способствует образованию новых сосудов. Доказано, что ангиогенез способствует росту опухоли и ее метастазированию, а ингибирование VEGF является эффективным средством лечения ряда ЗНО, таких как колоректальный рак, почечноклеточный рак, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак и др. В исследовании около 21 900 пациентов с различными типами ЗНО, получавших терапию на основе бевацизумаба, АГ была зарегистрирована в 25,3% случаев, в то время как у 8,2% пациентов была зафиксирована АГ высокой степени [17]. При назначении антиангиогенной терапии частота развития АГ (33,39%) была самой высокой при раке легкого. Частое появление тяжелой формы АГ связано с гепатоцеллюлярной карциномой (13,48%), а самые низкие показатели обнаружены при раке молочной железы (7,1%) [18]. При этом АД после прекращения лечения в подавляющем большинстве случаев возвращается к исходному уровню [19].

Ключевым патофизиологическим механизмом повышения АД при лечении ингибиторами ангиогенеза является эндотелиальная дисфункция и вазоконстрикция на фоне повышения уровня экспрессии эндотелина-1, снижения синтеза оксида азота (NO) и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [20–22]. Другой механизм связан с уменьшением количества капилляров и увеличение периферического сосудистого сопротивления за счет микрокапиллярного разрежения [20]. Рецепторы VEGF активно экспрессируются в подоцитах почек, а ингибирование VEGF ведет к повреждению клубочковых капилляров, что способствует протеинурии и повышению АД при тяжелой форме впервые возникшей АГ [23]. Мультикиназные ингибиторы (например, сунитиниб и сорафениб) действуют на рецепторы VEGF и фактора роста тромбоцитов (PDGFR), участвующих в ангиогенезе. Это приводит к потере микрососудистых перicyтов, усугубляет эндотелиальную и микрососудистую дисфункцию, способствуя развитию АГ [24]. АГ отмечается у 17–47% пациентов, получавших низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ [25].

Повышение АД, вызываемое ингибиторами ангиогенеза, происходит в течение первого цикла терапии и после прекращения их приема возвращается к исходному уровню [23, 26]. К факторам риска тяжелой АГ, индуцированной ингибиторами VEGF, относятся повышенный индекс массы тела (25 кг/м² и более), сахарный диабет, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемия, заболевание почек, субклиническое поражение органов-мишеней [26–28]. Исследования подтверждают, что анти-VEGF-индуцированная АГ отражает эффект воздействия данной группы препаратов на мишени и, таким образом, имеет

прогностическое значение [29, 30]. По некоторым данным, пациенты с метастатическим колоректальным раком, раком легкого и почечнопочечным раком, получавшие анти-VEGF терапию, в случае развития АГ, показывали более высокую выживаемость без прогрессирования рака, однако имелись противоречивые данные по общей выживаемости [20, 29–31].

Химиопрепараты алкилирующего действия активно применяются в лечении лимфопролиферативных и миелопролиферативных опухолей, мягкотканых и костных сарком, а также некоторых солидных ЗНО (меланома, опухоли ЦНС, рак яичника, рак головы и шеи, рак молочной железы и др.). Противоопухолевый механизм действия цитостатиков данной группы связан с их способностью вступать в ковалентные связи с участками ДНК или РНК и блокировать митоз опухолевых клеток. Представители данной группы препаратов, такие как циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин и бусульфан, способны провоцировать повышение АД и другие кардиотоксические эффекты [4, 7, 10]. Предполагается, что основным механизмом развития АГ при этом является окислительное повреждение эндотелиальных клеток, аномальное ремоделирование сосудов, а также нарушение экскреции натрия в почках [32, 33]. Химиотерапия на основе платины ведет к увеличению отсроченной заболеваемости АГ в 50% случаев, что может быть связано с нефротоксичностью и эндотелиальной дисфункцией [33]. Данные экспериментальных исследований выявили повреждение эндотелия сосудов и активацию РААС у животных, получавших циклофосфамид. Однако этот препарат не был идентифицирован как независимый предиктор АГ у выживших животных [34]. В подавляющем большинстве случаев данные препараты используются в комбинации с другими цитостатиками, что затрудняет выявление отдельного агента, провоцирующего повышение АД.

Ингибиторы протеасом (бортезомиб и карфилзомиб) используются при лечении множественной миеломы, ограничивая активность протеасом 26S, 20S. Доказано, что оба препарата способны провоцировать повышение АД. В III фазе исследования ENDEAVOR у пациентов, получавших карфилзомиб и бортезомиб, АГ развивалась в 16 и 6% случаев соответственно [35]. При анализе профиля безопасности карфилзомиба АГ была зафиксирована у 14,3% больных [36]. Предполагаемый механизм неблагоприятного воздействия этих препаратов на сердечно-сосудистую систему ассоциируется с аномальным накоплением убиквитинированных белков в результате ингибирования протеасом, что способствует проявлению их токсичных эффектов на кардиомиоциты и эндотелиальные клетки [37]. Необходимо учитывать, что ингибиторы протеасом обычно используются в сочетании с другими алкилирующими агентами, которые также приводят к повышению АД.

В терапии ЗНО ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус) используются

для иммуносупрессии после трансплантации, при аутоиммунных заболеваниях, связанных с опухолевым процессом, при аутоиммунной гемолитической анемии и эритробластопении. Кальциневрин синтезируется в гладкомышечных клетках сосудов, эпителиоцитах почечных канальцев и нейронах, представляет собой протеинфосфатазу, которая блокирует экспрессию генов активации Т-клеток иммунной системы и влияет на уровень внутриклеточного кальция. АГ является частым побочным эффектом ингибиторов кальциневрина и фиксируется у 30–80% больных [38]. Циклоспорин-индуцированная АГ характеризуется нарушением циркадного ритма АД с отсутствием нормального уровня его ночного снижения [7]. После отмены или уменьшения дозы циклоспорина отмечается тенденция к восстановлению показателей АД, которое, однако, не достигает нормативных значений. Такролимус по сравнению с циклоспорином реже вызывает АГ, что позволяет использовать его при развитии циклоспорин-индуцированной АГ [7, 39]. В механизме АГ при применении препаратов данной группы участвуют активация РААС и симпатoadrenalовой системы, усиление реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, снижение продукции NO, и ограничение синтеза вазодилатирующих простагландинов [7, 38].

Таксаны (паклитаксел, доцетаксел), относящиеся к антимикротрубочковым агентам, активно используются в лечении множества опухолей: рака молочной железы, рака яичников, желудка, пищевода, предстательной железы и др. Алкалоиды барвинка (винкристин, винорельбин) применяются в терапии рака легкого, мезотелиомы, лимфом, герминогенных опухолей, рака молочной железы и сарком. Основным механизмом действия этих препаратов связан с воздействием на тубулин, что препятствует образованию митотического веретена деления в опухолевых клетках, путем остановки клеточного цикла и происходит гибель клеток за счет индукции апоптоза. Эти препараты оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиальные клетки, что является одним из ключевых факторов повышения АД [4].

Гемцитабин из группы антиметаболитов применяется при лечении пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, легких, мочевого пузыря, яичников, молочной железы и других ЗНО. Препарат обладает антипролиферативным и апоптотическим действием и может быть связан с развитием АГ на фоне развивающейся тромботической микроангиопатии [10]. В доклинических исследованиях гемцитабина возникновение АГ связывали, как правило, с повреждением эндотелия микрососудов [40].

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6) (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб), участвующие в подавлении регуляторов клеточного цикла, при комбинации с гормональными препаратами (фулвестрант, летрозол) показали высокую эффективность в лечении метастатического

гормон-чувствительного и негативного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER-2) рака молочной железы [41–43]. Исследования по изучению сердечно-сосудистой токсичности у женщин с метастатическим раком молочной железы, получавших ингибиторы CDK 4/6 в дополнение к стандартной эндокринной терапии, демонстрировали повышение АД. Данное осложнение связывали с эндотелиальной дисфункцией и воспалением [44]. CDK обильно экспрессируются в опухолевых клетках молочной железы и играют решающую роль в инициации воспалительного каскада, включающего интерлейкин-8, интерлейкин-6 и другие [45]. Активация хронического воспаления связана с нарушением регуляции ангиотензина II, задержкой натрия и усилением симпатической активности. Стимуляция РААС и катехоламинов способствует выработке активных форм кислорода в сосудистой стенке, усиливая воспаление и вазоконстрикцию [46].

Многие пациенты при лечении ЗНО получают сопутствующую терапию, способную вызвать или усугубить имеющуюся АГ. К таким препаратам относятся стимуляторы эритропоэза, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО) рекомендован Американским обществом клинической онкологии и Американским обществом гематологов для пациентов с ЗНО и сопутствующей анемией. ЭПО способствует образованию эритроцитов из частично детерминированных клеток – предшественников эритропоэза. Профиль его побочных эффектов включает не только АГ, которая встречается практически у 35% пациентов, но и тромбоэмболические осложнения, ограничивающие применение препарата [47, 48]. АГ обычно фиксируется через 2–16 недель после начала применения ЭПО [49]. ЭПО вызывают эритроцитоз и увеличение вязкости крови, оказывают сосудосуживающий эффект за счет избыточной продукции эндогенных вазопрессоров и повышенную чувствительность к ним гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Глюкокортикостероиды включены в различные схемы химиотерапии солидных и гематологических опухолей, а также применяются в виде симптоматической терапии. Их гипертензивный эффект зависит от дозы и длительности применения. АГ в данном случае опосредована гиперволемией на фоне избыточной реабсорбции натрия и воды, а также изменением реактивности сосудов. В этих случаях риск АГ существенно выше у лиц пожилого возраста и у пациентов, имеющих отягощенный семейный анамнез по АГ [7]. Существуют исследования, демонстрирующие повышение АД на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, посредством угнетения синтеза простагландинов и ренина, а также увеличения продукции эндотелина-1 почками с задержкой натрия, что объясняет возникающий при этом вазопрессорный эффект [49].

Заключение

АГ является одним из самых частых ятрогенных сердечно-сосудистых осложнений, индуцируемых лекарственной терапией ЗНО. Учитывая высокий риск развития у пациентов ЗНО «новой» АГ и дестабилизации ранее существующей, перед проведением противоопухолевого лечения важно оценить степень сердечно-сосудистого риска с последующим назначением или коррекцией гипотензивной терапии для достижения целевого уровня АД. Адекватная гипотензивная терапия позволит в полном объеме осуществлять протоколы лечения ЗНО и избежать развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, ограничивающих эффективность противоопухолевой терапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19–29–01077 и научного проекта Дальневосточного федерального университета «Приоритет 2030».

Участие авторов:

Сбор и анализ информации – СТС

Написание текста – СТС

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания – СТС, БТА, ГБИ

Редактирование – СТС, БТА, ГБИ

Окончательное утверждение для публикации рукописи – БТА, ГБИ

Литература / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
2. Hilgendorf I, Bergelt C, Bokemeyer C, Kaatsch P, Seifart U, Stein A, Langer T. Long-Term Follow-Up of Children, Adolescents, and Young Adult Cancer Survivors. *Oncology research and treatment*. 2021;44(4):184–89. doi: 10.1159/000514381
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Стенина М.Б. Риск развития артериальной гипертонии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения. *Consilium Medicum*. 2016;18 (1):16–20. [Chazova IE, Oshchepkova EV, Kirillova MYu, Stenina MB. Risk of hypertension development in patients with oncological diseases under anticancer treatment. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):16–20 (In Russ.)]
4. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC. Cardio Oncology*. 2019;1(2):238–51. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.009
5. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Heart Institute journal*. 2011;38(3):263–5.
6. Small HY, Montezano AC, Rios FJ, Savoia C, Touyz RM. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(5):534–43. doi: 10.1016/j.cjca.2014.02.011
7. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Critical reviews in oncology/he-*

- matology*. 2015;93(1):28–35. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.08.004
8. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):92–8. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98 [Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):92–8 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98
 9. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, Arboscello E, Ghigliotti G, Novo G, Brunelli C, Lenihan D, Volpe M, Spallarossa P. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *International journal of cardiology*. 2019;281:133–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.082
 10. Małyszko J, Małyszko M, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko J. Hypertension in malignancy-an underappreciated problem. *Oncotarget*. 2018;9(29):20855–71. doi: 10.18632/oncotarget.25024
 11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, *National Cancer Institute*. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed March 27, 2018).
 12. Шарафеев А.З., Жаворонков В.В., Зинченко С.В., Халирахманов А.Ф. Кардиоонкология – новое направление в кардиологии. *Практическая медицина*. 2020;18(1):38–42. [Sharafiev AZ, Zhavoronkov VV, Zinchenko SV, Khalirakhmanov A.F. Cardiooncology – a new direction in cardiology. *Practical medicine*. 2020;18(1):38–42 (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2020-1-38-42
 13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip G, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2017;19(1):9–42. doi: 10.1002/ehjhf.654
 14. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В., Виценья М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Г.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатьков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечнососудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua D.P, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity in anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703 (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
 15. Дворецкий Л.И. Ятрогенная в практике интерниста. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):16–128. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000041. [Dvoretzky LI. Iatrogenia in internist practice. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):16–128 (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2019.01.000041
 16. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen S, Danser A. Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):904–914. doi: 10.1093/cvr/cvz022
 17. Zhao T, Wang X, Xu T, Xu X, Liu Z. Bevacizumab significantly increases the risks of hypertension and proteinuria in cancer patients: A systematic review and comprehensive metaanalysis. *Oncotarget*. 2017;8(31):51492–506. doi: 10.18632/oncotarget.18190
 18. Dong M, Wang R, Sun P, Zhang D, Zhang Z, Zhang J, Tse G, Zhong L. Clinical significance of hypertension in patients with different types of cancer treated with antiangiogenic drugs. *Oncology letters*. 2021;21(4):315. doi: 10.3892/ol.2021.12576
 19. Corr BR, Breed C, Sheeder J, Weisdack S, Behbakht K. Bevacizumab induced hypertension in gynecologic cancer: Does it resolve after completion of therapy? *Gynecologic oncology reports*. 2016;17:65–8. doi: 10.1016/j.gore.2016.06.002
 20. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, Beckman JA, Harrison DG, Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1–e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271
 21. Di Lisi D, Madonna R, Zito C, Bronte E, Badalamenti G, Parrella P, Monte I, Tocchetti CG, Russo A, Novo G. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *International journal of cardiology*. 2017;227:11–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.174
 22. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56(4):675–81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690
 23. Boursiquot BC, Zabor EC, Glezerman IG, Jaimes EA. Hypertension and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Receptor Tyrosine Kinase Inhibition: Effects on Renal Function. *Hypertension*. 2017;HYPERTENSIONAHA.117.09275. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09275
 24. Touyz RM, Herrmann S, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertension*. 2018;12(6):409–25. doi: 10.1016/j.jash.2018.03.008
 25. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardiooncology*. 2021;7(1):14. doi: 10.1186/s40959-021-00101-2
 26. Ancker OV, Wehland M, Bauer J, Infanger M, Grimm D. The Adverse Effect of Hypertension in the Treatment of Thyroid Cancer with Multi-Kinase Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):625. <https://doi.org/10.3390/ijms18030625>
 27. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;182:152–60. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.012
 28. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, Kaymakcalan MD, Williams JS. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015;121(2):311–9. doi: 10.1002/cncr.28972
 29. Donskov F, Michaelson MD, Puzanov I, Davis MP, Bjarnason GA, Motzer RJ, Goldstein D, Lin X, Cohen DP, Wiltshire R, Rini BI. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients. *British journal of cancer*. 2015;113(11):1571–80. doi: 10.1038/bjc.2015.368
 30. Miyake M, Kuwada M, Hori S, Morizawa Y, Tatsumi Y, Anai S, Hosokawa Y, Hayashi Y, Tomioka A, Otani T, Otsuka K, Nakagawa Y, Nakai Y, Samma S, Tanaka N, Fujimoto K. The best objective response of target lesions and the incidence of treatment-related hypertension are associated with the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a Japanese retrospective study. *BMC research notes*. 2016;9:79. doi: 10.1186/s13104-016-1895-8
 31. Dionísio de Sousa IJ, Ferreira J, Rodrigues J, Bonito N, Jacinto P, Marques M, Ribeiro J, Pais A, Gervásio H. Association between bevacizumab-related hypertension and response to

- treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000045. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000045
32. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M.A, Papadimitriou C. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(5):473–83. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002
 33. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(7):852–62. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
 34. Al-Hashmi S, Boels PJ, Zadjali F, Sadeghi B, Sällström J, Hultén K, Hassan Z, Arner A, Hassan M. Busulphan-cyclophosphamide cause endothelial injury, remodeling of resistance arteries and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One*. 2012;7(1):e30897. doi: 10.1371/journal.pone.0030897
 35. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1327–37. doi: 10.1016/S14702045(17)30578-8
 36. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, Badros AZ, Jagannath S, McCulloch L, Rajangam K, Lonial S. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98(11):1753–61. doi: 10.3324/haematol.2013.089334
 37. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. Molecular Mechanisms of the Cardiotoxicity of the Proteasomal-Targeted Drugs Bortezomib and Carfilzomib. *Cardiovascular toxicology*. 2017;17(3):237–50. doi: 10.1007/s12012-016-9378-7
 38. Morales JM. Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney international. Supplement*. 2002;82:S81–7. doi: 10.1046/j.15231755.62.s82.16.x
 39. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006;4:CD005161. doi: 10.1002/14651858CD005161.pub2
 40. van Hell AJ, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Tap WD, Kolesnick R. Gemcitabine kills proliferating endothelial cells exclusively via acid sphingomyelinase activation. *Cell Signal*. 2017;34:86–91. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.02.021
 41. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, Petrakova K, Valeria Bianchi G, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Ji Y, Wang C, Deore U, Chakravarty A, Zarate JP, Taran T, Fasching PA. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Annals of oncology*. 2021;32(8):1015–24. doi: 10.1016/jannonc.2021.05.353
 42. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voitko N, Bananis E, McRoy L, Wilner K, Huang X, Kim S, Slamon DJ, Ettl J. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast cancer research and treatment*. 2020;183(2):419–28. doi: 10.1007/s10549-020-05755-7
 43. Sledge G.W, Jr Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdava O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(25):2875–84. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585
 44. Papageorgiou C, Zagouri F, Tampakis K, Georgakopoulou R, Manios E, Kafouris P, Benetos G, Koutagiar I, Anagnostopoulos C, Dimopoulos M.A, Toutouzas K. Vascular Inflammation and Cardiovascular Burden in Metastatic Breast Cancer Female Patients Receiving Hormonal Treatment and CDK 4/6 Inhibitors or Everolimus. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:638895. doi: 10.3389/fcvm.2021.638895
 45. Schmitz ML, Kracht M. Cyclin-dependent kinases as coregulators of inflammatory gene expression. *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37:101–13. doi: 10.1016/j.tips.2015.10.004
 46. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiological reviews*. 2017;97:1127–64. doi: 10.1152/physrev.00031.2016
 47. Schoen MW, Hoque S, Witherspoon BJ, Schooley B, Sartor O, Yang YT, Yarnold PR, Knopf KB, Hrushesky W, Dickson M, Chen BJ, Nabhan C, Bennett CL. End of an era for erythropoiesis-stimulating agents in oncology. *International journal of cancer*. 2020;146(10):2829–35. doi: 10.1002/ijc.32917
 48. Forbes CA, Worthy G, Harker J, Kleijnen J, Kutikova L, Zelek L, Van Belle S. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy induced anemia: a systematic review. *Clinical therapeutics*. 2014;36(4):594–610. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.02.007
 49. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA. Hypertension in patients with cancer. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;104(3):246–52. doi: 10.5935/abc.20150011

УДК 618.11-006.6-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-11-18



Молекулярно-генетическое тестирование при раке яичников

А.В. Кубышкин, Г.М. Салиева, И.И. Фомочкина, Д.И. Водолажский

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Рак яичников (РЯ) лидирует по числу летальных случаев онкогинекологической патологии. Отсутствие высокочувствительных скрининговых методов и подходов к ранней диагностике заболевания, высокая скорость метастазирования, а также частота рецидивирования, химиорезистентность и отсутствие эффективных превентивных стратегий обуславливают низкие показатели пятилетней выживаемости пациенток с РЯ. Молекулярно-генетические методы диагностики РЯ с помощью стандартизированных генетических панелей позволяют выявлять ограниченный спектр мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Однако спектр генов, потенциально ответственных за развитие РЯ, гораздо шире. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода и учета этнопопуляционных особенностей при проведении молекулярно-генетических тестов. В обзоре представлены новые данные о патогенезе, методах молекулярно-генетической диагностики и превентивной стратегии РЯ.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, молекулярно-генетическая диагностика, мутации *BRCA1/BRCA2*, метилирование ДНК

Поступила в редакцию: 13.09.2022. Поступила после доработки: 14.11.22. Принята к печати: 21.11.22

Для цитирования: Кубышкин А.В., Салиева Г.М., Фомочкина И.И., Водолажский Д.И. Молекулярно-генетическое тестирование при раке яичников. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:11–18. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-11-18

Для корреспонденции: Салиева Гюзель Мустафаевна – аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии КФУ им. В.И. Вернадского, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7); ORCID: 0000-0001-9224-4464; тел.: +7 (978) 733-99-53; e-mail: gyuzelsaliev@gmail.com

Molecular genetic testing in ovarian cancer

A.V. Kubyshekin, G.S. Salieva, I.I. Fomochkina, D.I. Vodolazhsky

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Ovarian cancer (OC) remains to be a leading cause of mortality among oncogynaecological patients. The low five-year survival rate of OC patients is associated with a lack of highly sensitive screening, early diagnostics and preventive methods, as well as high metastasis, recurrence and chemoresistance rates. Molecular genetic techniques for OC diagnosis based on standardized genetic panels can be used to detect a limited range of mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. However, the spectrum of genes potentially responsible for OC development is much wider. Recent data emphasize the importance of personalized approaches to account for ethno-population specifics in molecular genetic testing. This paper reviews recent data on the pathogenesis, molecular genetic diagnostic methods, and preventive strategies for OC.

Keywords: hereditary ovarian cancer, molecular genetic diagnosis, *BRCA1/BRCA2* mutations, DNA methylation

Received 13 September 2022. Revised 14 November 2022. Accepted 21 November 2022

For citation: Kubyshekin A.V., Salieva G.S., Fomochkina I.I., Vodolazhsky D.I. Molecular genetic testing in ovarian cancer. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:11–18. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-11-18.

Corresponding author: Gyuzel M. Salieva, postgraduate student of Department of general and clinical pathophysiology, V.I. Verndasky's Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky; vice director for science Medical Academy named after S.I. Georgievsky (5/7, Lenin boulevard, Simferopol 295051, Russia); ORCID: 0000-0001-9224-4464; phone: +7 (978) 733-99-53; e-mail: gyuzelsaliev@gmail.com

Рак яичников (РЯ) – неопластическое поражение яичников, характеризуется неблагоприятным течением, прогнозом и самой высокой летальностью среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1, 2]. Это обусловлено рядом факторов: отсутствие единого мнения об этиопатогенезе РЯ, преимущественно позднее диагностирование ввиду трудностей ранней диагностики и выявления предрасположенности к заболеванию, отсутствие патогномичной симптоматики, раннее и быстрое формирование метастатических очагов, в том числе в серозных оболочках, химиорезистентность, а также частые рецидивы заболевания после достижения ремиссии.

Выраженная молекулярно-генетическая и гистологическая гетерогенность заболевания, лежащая в основе развития резистентности к химиотерапевтическому лечению, высокой скорости метастазирования и частоты рецидивирования, до сегодняшнего дня не позволяет сформировать универсальный эффективный алгоритм скрининга и тактики ведения пациенток с РЯ [3]. Поэтому у подавляющего большинства пациенток (до 75% случаев) диагноз РЯ устанавливается на поздних стадиях заболевания [1].

Неоплазии яичников занимают первое место в структуре смертности от онкогинекологической патологии и пятое место в структуре смертности женщин

от злокачественных новообразований (ЗНО) в целом [4]. Согласно статистике международного агентства по изучению рака GLOBOCAN, по состоянию на 2020 год диагноз РЯ был установлен 313 959 женщинам, что составило 1,6 и 3,4% зарегистрированных случаев ЗНО в целом и среди женского населения соответственно. В свою очередь, в том же году зафиксировано 207 252 случая смерти от РЯ, что составило 2,1 и 4,7% в структуре смертности от ЗНО в целом и среди женского населения [2]. В Российской Федерации каждый год регистрируется больше 10 000 новых случаев РЯ, при этом отмечается тенденция к ежегодному увеличению роста заболеваемости [5].

Показатели выживаемости пациенток с диагнозом РЯ до сих пор остаются низкими: однолетняя выживаемость не превышает 65%, трехлетняя – 45%, а пятилетняя – 35% [6]. Кроме того, в случае рецидива заболевания выживаемость дополнительно снижается на 5–15%.

В течение жизни яичники подвергаются разнообразным эндогенным и экзогенным воздействиям, часть которых приводит к индукции канцерогенеза и злокачественной трансформации клеток яичников. Так, были выделены основные факторы риска развития РЯ: раннее менархе или поздняя менопауза, бесплодие, нереализованная репродуктивная функция, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, использование внутриматочных девайсов, заместительная гормональная терапия в постменопаузальном периоде, курение и ожирение. Роль этих факторов в патогенезе РЯ преимущественно сводится к активации молекулярно-генетических механизмов онкогенеза через непосредственно мутагенное воздействие на генетический аппарат клеток, изменение эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов или пенетрантность уже совершившихся мутаций [7].

Важно отметить, что молекулярно-генетические изменения являются основным этиопатогенетическим звеном в процессе злокачественной трансформации клеток при семейном и спорадическом РЯ. Наследственная предрасположенность является важнейшим фактором риска развития РЯ. До 17% всех случаев РЯ являются наследственной формой. Установлено, что наличие семейного анамнеза по злокачественным новообразованиям у родственников первой линии родства увеличивает риск развития РЯ в три раза [8].

С развитием РЯ ассоциированы гены *BRCA1* и *BRCA2* [9]. При изучении семейных форм *BRCA*-негативных РЯ и рака молочной железы также идентифицированы дополнительные гены-кандидаты, предположительно участвующие в патогенезе РЯ. К ним относятся умеренно пенетрантные гены *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2*, *NBS1*, *PTEN*, *ATM*, *TP53* [9].

В эпигенетический механизм канцерогенеза включаются транскрипторное подавление генов-супрессоров опухолевого роста и/или активация генов-проонкогенов без непосредственного изменения их нуклеотидной последовательности [10].

В группе опухолевых заболеваний яичников выделяют следующие виды неоплазий: эпителиальные, мезенхимальные, герминогенные, метастатические, опухоли стромы полового тяжа, гонадобластомы, смешанные. Наиболее распространенной формой злокачественных опухолей яичников являются карциномы. Последние по своей гистологической специфике разделяются на подтипы: серозные, муцинозные, светлоклеточные, эндометриоидные, смешанные и недифференцированные аденокарциномы и опухоль Бреннера [11].

Идентификация и изучение роли генов-кандидатов в этиопатогенезе РЯ позволило сформировать современную классификацию опухолей яичников, в основе которой лежат морфологические и молекулярно-генетические характеристики [3].

Опухоли I типа чаще всего развиваются в результате мутаций генов *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, характеризуются относительной генетической стабильностью и медленным ростом. Они последовательно проходят доброкачественную и пограничную стадии развития, а затем подвергаются злокачественной трансформации. К этому типу относятся муцинозные, светлоклеточные, эндометриоидные и серозные опухоли низкой степени злокачественности [12].

Ведущую роль в этиопатогенезе опухолей II типа играют гены *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*. Для этой категории неоплазий характерны выраженная генетическая нестабильность, быстрый агрессивный рост и высокая скорость метастазирования. При гистологическом исследовании наиболее часто выявляются серозные и эндометриоидные опухоли высокой степени злокачественности, недифференцированные опухоли [3].

Потребность в усовершенствовании скрининговых программ, а также индивидуализированном подходе к профилактике и лечению РЯ становится все более острой и требует детального изучения молекулярно-генетических характеристик РЯ. Существенной проблемой является относительно редкая встречаемость *BRCA*-негативных РЯ, ассоциированных с инактивацией генов-кандидатов. Клинико-морфологическая характеристика этих опухолей изучена недостаточно.

Значение репарации двуцепочечных разрывов ДНК в этиопатогенезе РЯ

Геном клеток постоянно подвергается повреждающим влияниям, которые возникают спонтанно в процессе прохождения клеточного цикла при воздействии экзогенных факторов. К ним относятся различные химические агенты, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение. Спонтанные нарушения структуры генома происходят в результате ошибок репарации ДНК при включении в дочернюю цепь ошибочных азотистых оснований и поперечных разрывах цепей. В результате накопления этих повреждений и недостаточности репаративных механизмов происходит нарастание нестабильности генома и злокачественная трансформация клетки [13].

Исправное функционирование систем репарации ДНК является необходимым условием поддержания

стабильности и целостности генома, а также профилактики опухолевой трансформации. Активация той или иной репаративной системы обусловлено типом повреждения клетки (табл. 1). В редких случаях при незначительном нарушении структуры восстановление ДНК происходит с помощью моноферментных реакций. Однако чаще всего процесс репарации требует включения комплекса последовательных ферментативных реакций [14].

Критичным повреждением ДНК являются двухнитевые разрывы. Восстановление поврежденных цепей следует по механизмам нехомологичной и гомологичной рекомбинации. Нехомологичная рекомбинация представляет наиболее простой путь репарации, который реализуется в любую фазу клеточного цикла через прямое связывание цепей ДНК без предварительной обработки ферментами в месте разрыва, вследствие чего происходит утрата части генетической информации. В свою очередь, в ходе гомологичной рекомбинации поврежденная нить восстанавливается на основе матрицы гомологичной сестринской хроматиды, что позволяет полностью сохранить генетический материал. Этот процесс возникает только при условии наличия удвоенного набора хромосом, то есть фазы S и G2 [15].

При возникновении двуцепочечных разрывов в синтетической или постсинтетической фазах клеточного цикла повреждения регистрируются сигнальной системой, которую опосредуют белки Ku70/Ku80. Последние запускают репарацию путем нехомологичной рекомбинации и активации комплекса MRN (включает киназы ATM, ATR и CHEK2), инициирующие гомологичную рекомбинацию. Далее происходит ингибирование конкретного нехомологичного механизма с целью сохранения преимущества более точного и менее мутагенного механизма гомологичной рекомбинации. Этот сложный каскад реакций реализуется при участии белков *BRCA 1*, *2*, *ATM*, *CHEK 2*, *PALB 2*, *NBS1*, *RAD51* [16].

Гены системы *BRCA* являются классическими представителями супрессоров опухолевого роста, которые поддерживают целостность и стабильность генома. Белковые продукты экспрессии генов *BRCA 1*, *2* принимают участие в важнейших процессах жизнедеятельности клетки и играют ведущую роль в восстановлении

структуры ДНК после репарации двуцепочечных разрывов путем гомологичной рекомбинации [17].

Белок *BRCA1* функционирует в ядре и цитоплазме, взаимодействуя с системой обнаружения повреждения ДНК и белками системы репарации (*BARD1*, *CtIP*, *NBS1*, *RAD50*, *RAD51* и др.). В результате формируется *BRCA*-ассоциированный комплекс сохранения целостности ДНК (*BASC*), работа которого является ключевой в процессе гомологичной рекомбинации. Важнейшими функциональными зонами *BRCA1* являются N-концевой RING домен, NES и NLS участки, coiled-coil-домен, SCD-домен, и C-концевой BRCT-домен [18].

Двуцепочечные разрывы в синтетической и постсинтетической фазах клеточного цикла *BRCA1*, инактивируя p53-связывающий белок 1, препятствует соединению концов поврежденных цепей без предварительной ферментативной обработки, обеспечивая таким образом доминирование гомологичной рекомбинации в процессе восстановления структуры ДНК [19].

Через BRCT-домен *BRCA1* образует с другими протеинами многочисленные функционально активные комплексы, которые участвуют в процессе репарации ДНК на разных этапах. Комплекс *BRCA 1 A* образуется при взаимодействии с белком *Abraxas-RAP80* и выполняет регуляторную роль, ингибируя избыточное поступление белков-супрессоров в область повреждения. В образовании *BRCA 1 B* принимает участие белок *BACH1*; *BRCA1 B* останавливает клеточный цикл в фазе G1/S, формируя фокус повреждения, и пролонгирует функционирование *RAD51* в области повреждения. Комплекс *BRCA 1 C*, содержащий белок *CtIP*, останавливает клеточный цикл в фазе G2/M [20].

Важнейшей функцией *BRCA 1* является обеспечение убиквитин-зависимой деструкции белков. Образует комплекс *BRCA1-BARD1*, который стабилизирует белок *BRCA1* и обладает убиквитинлигазной активностью, *BRCA 1* принимает участие в ингибировании транскрипции поврежденной ДНК путем разрушения РНК-полимеразы [17, 19]. Кроме того, с помощью взаимодействия с γ -тубулином *BRCA1* регулирует процесс образования правильного веретена деления, препятствуя развитию анеуплоидии [21].

Таблица 1

Пути репарации повреждений ДНК [14]

Тип повреждения	Репаративная система
Мононуклеотидное повреждение	Система эксцизионной репарации оснований
	PARP-механизм
Полинуклеотидное повреждение	Система эксцизионной репарации нуклеотидов
Ошибки репликации	Система коррекции неспаренных оснований
Двухнитевые разрывы	Система гомологичной рекомбинации
	Система нехомологичной рекомбинации
	Одноцепочечный отжиг

Белок BRCA2 также содержит большое количество доменов, с помощью которых он принимает участие в процессе гомологичной рекомбинации. Однако, в отличие от BRCA1, BRCA2 функционирует исключительно в ядре. Основное значение BRCA2 заключается в транспорте рекомбиназы RAD51, которая обеспечивает связь нуклеофила с гомологичной хромосомой, на матрице которой происходит синтез поврежденной цепи, в очаг повреждения [22]. Несмотря на то что функционирование RAD51 возможно и вне зависимости от присутствия BRCA2, в BRCA2-дефицитных клетках эффективность гомологичной рекомбинации значительно снижается.

Таким образом, снижение экспрессии генов *BRCA* ведет к нарушению гомологичной рекомбинации, накоплению в клетках ошибок репарации и нестабильности генома.

BRCA-ассоциированный РЯ в большинстве случаев развивается по типу серозной карциномы с высокой степенью злокачественности. Сравнительный анализ случаев семейного РЯ показывает, что у женщин – носительниц мутаций в мультифункциональном гене *BRCA1* заболевание манифестирует гораздо раньше, чем у носительниц мутаций в гене *BRCA2*. О более весомом вкладе нарушения экспрессии *BRCA1* в патогенезе РЯ свидетельствует и то, что носительство мутаций в гене *BRCA1* сопряжено с общим кумулятивным риском развития РЯ до 40%, в то время как у носительниц мутаций в гене *BRCA2* риск не превышает 20% [23].

Восстановление структуры цепи ДНК на основе матрицы сестринской хроматиды обеспечивают белки из группы RAD51, принимающие участие в формировании комплекса BCDX2 [24]. Наиболее значимыми в патогенезе РЯ является нарушение экспрессии генов *RAD51C* и *RAD51D*. Установлено увеличение риска развития РЯ в шесть раз при обнаружении герминальных мутаций *RAD51D*; при этом влияние мутаций *RAD51D* на риск развития РМЖ минимально [25]. В свою очередь, анализ 516 случаев семейного *BRCA*-отрицательного РЯ и рака молочной железы позволил идентифицировать три значимые герминальные мутации в гене *RAD51C de novo* [26]. Инактивация гена *RAD51C* увеличивает риск развития как РМЖ, так и РЯ, в то время как ген *RAD51D*, ассоциирован преимущественно с увеличением риска развития РЯ.

Ключевую позицию в регуляции процесса гомологичной рекомбинации занимают белки PALB2. С помощью функциональных доменов PALB2 связывается с другими компонентами репарации, координируя их действие [27]. Важнейшей функцией PALB2 является формирование и включение комплекса BRCA в процесс гомологичной рекомбинации. Через N-терминальный coil-coiled-домен PALB2 связывается с coil-coiled-доменом BRCA1, а через C-терминальный домен WD40-домен – с белком BRCA2, RAD51C и другими белками системы репарации. Таким образом, PALB2 выступает посредником BRCA1-BRCA2-RAD51C взаимодействия [28]. Комплекс BRCA1-PALB2 обеспечивает приоритет

гомологичной рекомбинации, ингибирует репарацию путем мутагенного и неточного одноцепочечного отжига [29]. И неслучайно в *PALB2*-дефицитных клетках отмечается накопление мутаций и нестабильность генома на фоне значительного преобладания одноцепочечного отжига.

Еще одно важное функциональное значение PALB2 описано в исследованиях T. Menzel и др. [30], которые определили роль PALB2 как регулятора контрольной точки G2 клеточного цикла. Функционирование контрольных точек необходимо для поддержания стабильности генома, так как здесь происходит остановка клеточного цикла для полноценного восстановления структуры ДНК. Снижение экспрессии *PALB2* сопряжено с нарушением регуляции контрольной точки G2 и преждевременному восстановлению клеточного цикла [30]. В *BRCA1*-дефицитных клетках PALB2, взаимодействуя с NF168, инициирует альтернативный *BRCA1*-независимый путь инициации гомологичной рекомбинации, препятствуя накоплению ошибок репарации и поддерживая таким образом стабильность генома [31]. Несмотря на то что инактивация гена *PALB2* была обнаружена в 4% случаев семейного *BRCA*-отрицательного РЯ, заболеваемость, ассоциированная со снижением экспрессии *PALB2*, относительно невысокая. Для уточнения риска развития РЯ у носительниц мутаций в гене *PALB2*, а также клинико-морфологических особенностей случаев *PALB2*-положительного РЯ необходимо проведение большого количества дополнительных исследований.

Серин-треониновая киназа CHEK2 является продуктом экспрессии одноименного гена, формирует сигнальный фактор, который активируется в ответ на повреждение ДНК и играет важную роль в поддержании стабильности генома [32]. Протеинкиназа CHEK2 функционирует в ответ на повреждение ДНК и инициирует процесс репарации двуцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Активация киназы CHEK2 – сложный каскад реакций, который инициируется быстрым АТМ-опосредованным фосфорилированием сайтов N-концевого регуляторного домена. После чего CHEK2 переносится в нуклеоплазму, передавая сигнал о факте произошедшего повреждения на белки системы репарации, включая BRCA1 [33].

В *BRCA*-негативных случаях канцерогенеза при делеции del1100C, миссенс-мутации I157T и A252G установлено влияние инактивации гена *CHEK2* в развитии рака молочной железы, при этом увеличение риска развития РЯ не было доказано. Для полноценного понимания значимости мутаций *CHEK2* в этиопатогенезе РЯ необходимы дальнейшие исследования других вариантов мутаций [34].

Инактивация гена *CDKN2A* играет ключевую роль в этиопатогенезе ЗНО в ткани поджелудочной железы, коже, молочной железы и легких. При РЯ достоверно установлена корреляция инактивации гена *CDKN2A* с развитием высокодифференцированной аденокарциномы, низкодифференцированной серозной

и муцинозной карциномы [35]. Умеренный риск развития низкодифференцированной аденокарциномы яичника возникает также в результате инактивации гена *BRIP1* [36].

Вероятно, патогенные варианты генов *Mre11*, *NBS*, *ATM* и *BARD1* ответственны за определенный процент семейных случаев РЯ, однако проведенных на сегодня исследований недостаточно, чтобы достоверно определить риск развития РЯ, ассоциированного с инактивацией этих генов.

Роль эпигенетических изменений в этиопатогенезе РЯ

Инактивация генов-супрессоров опухолевого роста может быть связана с нарушением эпигенетической регуляции, при которой не меняется нуклеотидная последовательность генома. Одним из основных механизмов эпигенетического регулирования является метилирование ДНК [10].

Метилирование ДНК – ферментативный процесс присоединения метильной группы в С5-положении цитозинового кольца в матрице ДНК с помощью метилтрансферазы, что приводит к образованию 5-метилцитозина. В геноме клеток млекопитающих некоторые цитозины (около 70%) в динуклеотидах CpG содержат метильную группу в 5-м положении кольца. Неметилированные нуклеотиды CpG сгруппированы в CpG-островки, специфичные для GC-богатых последовательностей длиной не менее 200 п.н. Известно, что в регуляторных областях, включающих промоторы и первые экзоны, примерно 60% генов расположены в CpG-островках [37].

По мере прогрессии опухолевого роста в клетках возникают и накапливаются серьезные дефекты в характере метилирования ДНК, которые проявляются в двух основных процессах: выборочное локальное гиперметилирование неметилированных в нормальных условиях CpG-островков генов-супрессоров опухолей, приводящее к блокированию их транскрипционной активности; и общее гипометилирование ДНК, приводящее к активации транскрипционно «молчащих» проонкогенов [37].

Повышение или снижение активности метилтрансфераз в клетках является результатом сочетанного воздействия внешних и внутренних факторов, и в некоторых случаях эпигенетические изменения могут рассматриваться как адаптационный механизм. Считается, что дефекты эпигенетической регуляции в патогенезе ЗНО возникают достаточно рано и могут выявляться задолго до клинической манифестации заболевания [10].

Паттерны метилирования генов, значимых в этиопатогенезе РЯ, описаны в единичных публикациях. Установлено участие в этом процессе генов *RASSF1*, *BRCA1*, *MGMT*, *OPCML*, а также генов группы *HOX*. В группе больных РЯ частота aberrантного гиперметилирования промотора гена *RASSF1A* колеблется от 30 до 58%. Гиперметилирование промотора гена *BRCA1* имеет определенное значение в патогенезе РЯ, однако

его частота достоверно не определена и значительно варьирует [38].

Молекулярно-генетическое тестирование при РЯ

Молекулярно-генетическое тестирование является неотъемлемым этапом оказания помощи онкологическим пациентам. Обязательное исследование молекулярно-генетического профиля неоплазий включено в клинические рекомендации и стандарты оказания помощи большого количества онкологических нозологий [39].

Проведение генетического тестирования при РЯ необходимо для подтверждения наследственной предрасположенности и верификации генетического диагноза РЯ. Идентификация и всестороннее изучение молекулярно-генетических основ канцерогенеза РЯ неизменно ведет к более глубокому пониманию патогенетических механизмов опухолевого роста, установлению корреляции между генетическими и клинико-морфологическими характеристиками опухолей и способствует усовершенствованию существующих классификаций и поиску новых методов эффективной таргетной терапии и комплекса превентивных мероприятий [39]. В свою очередь, изучение и понимание биологического поведения опухолей яичников, ассоциированных с наследственными мутациями, позволит применить полученные знания в отношении спорадических случаев РЯ, связанных с инактивацией тех же генов [40].

Практическая ценность генетического тестирования заключается в возможности предотвращения развития заболевания у клинически здоровых женщин-носительниц мутаций и оптимизации лечебной тактики у больных РЯ. В частности, определение *BRCA*-статуса женщин с РЯ исключительно важно при выборе тактики лечения [41].

BRCA-дефицитные клетки утрачивают способность репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, в результате чего они приобретают высокую чувствительность к ДНК-повреждающим агентам. Установлено, что применение препаратов из группы платиносодержащих цитостатиков вызывает гибель опухолевых клеток. [41, 42]. Таким образом, утрата функции *BRCA* является потенциальным предиктором платиночувствительности опухоли и основанием для включения платиносодержащих агентов в схемы лекарственного лечения.

Общепринятым стандартом химиотерапевтического лечения РЯ является назначение препаратов из группы таксанов (доцетаксел/паклитаксел) и платиносодержащих агентов (карбоплатин, цисплатин) в качестве неоадъювантной и адъювантной терапии. Этот подход является универсальным, вне зависимости от молекулярно-генетического статуса опухоли [39]. При выборе лекарственной терапии рецидива РЯ является срок окончания платиносодержащей химиотерапии. Рецидив считают платиночувствительным, когда бесплатиновый интервал составляет больше

6 месяцев. В таком случае целесообразно повторное назначение препаратов в платины в составе полихимиотерапии. При платинорезистентных рецидивах, оптимальным считается назначение неплатиновых агентов в монорежиме [43].

В выборе тактики лечения рецидивов РЯ необходимо учитывать *BRCA*-статус. Установлено, что у 80% пациенток с *BRCA*-позитивным РЯ при верификации платинорезистентного рецидива высокую клиническую эффективность показывает повторное назначение препаратов платины [44]. Кроме того, в случае *BRCA*-положительного РЯ обоснованным является назначение ингибиторов PARP (poly (ADP-ribose) polymerase) в качестве таргетной терапии. Установлено, что биологическая функция белков семейства PARP заключается в участии в репарации одноцепочечных повреждений ДНК [45]. В *BRCA*-дефицитных клетках в условиях отсутствия репарации двуцепочечных разрывов путем гомологичной рекомбинации происходит компенсаторная активация других репарационных путей, которые позволяют клетке с поврежденной ДНК избежать гибели, включая PARP-зависимый механизм. В такой ситуации происходит восстановление поврежденных цепей ДНК вне зависимости друг от друга, следовательно, механизм репарации является неточным и мутагенным. Ингибирование PARP в *BRCA*-дефицитных клетках ведет к неизбежной гибели мутировавших клеток и предотвращает их дальнейшую пролиферацию [46]. Среди ингибиторов PARP активно применяется олапариб, который при *BRCA*-положительном РЯ демонстрирует положительный клинический эффект в 63% случаев [47]. Исследования эффективности PARP-ингибиторов включают новые препараты нирапариб и рукапариб, необходимые для определения генетического статуса РЯ и оптимизации химиотерапевтических подходов.

В контексте превентивной стратегии выявление носительства мутаций генов, ассоциированных с развитием РЯ, у клинически здоровых женщин является основанием для отнесения их к группе высокого риска развития РЯ. Большое значение имеет динамический скрининг женщин: рекомендуется проведение трансвагинального ультразвукового исследования

и определение концентрации биохимических маркеров, ассоциированных с РЯ: СА-125, He4, расчет индекса ROMA каждые полгода, начиная с возраста 35 лет [48]. Тем не менее чувствительность и специфичность этих исследований при использовании их в качестве скрининговых методов остаются неудовлетворительными.

В качестве превентивной тактики необходимо минимизировать влияние факторов-модификаторов пенетрантности мутаций, таких как использование внутриматочных девайсов, заместительная гормональная терапия, курение, ожирение. Профилактическая билатеральная овариоэктомия ассоциирована со значительным снижением риска развития и показателей смертности от РЯ у носительниц мутаций в генах *BRCA1*, 2 [49, 50]. Однако доказательная база эффективности данного метода хирургической профилактики при обнаружении мутаций в других генах-кандидатах на сегодня отсутствует.

Основные трудности и проблемы проведения молекулярно-генетической диагностики связаны с тем, что использование наиболее информативных исследований, таких как полногеномное секвенирование, в качестве рутинных методов ограничено ввиду технической сложности и экономической невыгодности. Для оптимизации использования молекулярно-генетических методов на практике используют диагностические панели, включающие наиболее распространенные для данного региона мутации. Выявление мутаций производится более простым и доступным методом аллель-специфичной ПЦР.

В состав генетического комплекса, который включен в клинические рекомендации и практические руководства по диагностике и лечению РЯ и рака молочной железы, входят наиболее часто встречающиеся у славянского населения мутации (табл. 2).

Следует отметить, что отсутствие детекции вышеперечисленных мутаций при наличии семейного анамнеза по РЯ не является гарантом низкого риска развития заболевания, а скорее, наоборот – выступает показанием для генетических исследований, охватывающих больший спектр мутаций. Российская Федерация является многонациональным государством, на территории которого проживает большое количество различных генетически обособленных этнических групп. Так, в популяционных исследованиях, посвященных изучению молекулярно-генетических особенностей РЯ, прослеживается тенденция к отсутствию мутаций, включенных в стандартную панель исследования, что свидетельствует о необходимости совершенствования этой генетической диагностики.

Заключение

Молекулярно-генетическое тестирование пациентов с РЯ играет важную роль в диагностике, профилактике и лечении заболевания. Идентификация мутаций, ассоциированных с развитием РЯ, позволяет персонализировать лечение заболевания у женщин-носительниц аномальных генов. Актуальной остается проблема

Таблица 2
Диагностическая панель для выявления наследственной предрасположенности к развитию РЯ и рака молочной железы [48]

<i>BRCA1</i>	5382InsC
	4153DelA
	85delAG
	3819delGTAAA
	3875delGTCT
	300 T > G (Cys61Gly)
	2080delA
<i>BRCA2</i>	Полиморфизм 6174DelT

усовершенствования и оптимизации генетических исследований, поиск и идентификация патогенных мутаций, характерных для каждой отдельной этнической группы, и формирование популяционно-специфических диагностических панелей. Обнаружение и изучение генетических механизмов патогенеза РЯ в перспективе поможет определить новые мишени для таргетной химиотерапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Литература / References

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(3):73–81. [Ashrafian LA, Kiselev VI, Muizhnek EL, Antonova IB, Kuznetsov IN, Aleshikova OI, Gerfanova EV. Ovarian cancer: Concept of pathogenesis and principles of therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(3):73–81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/onkolog20154373-81
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
3. Пичигина А.К., Лапий Г.А., Лушникова Е.Л. Значение морфологических и молекулярно-генетических исследований в прогнозе рецидивирования и метастазирования рака яичников. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29228> (дата обращения: 17.08. 2022). [Pichigina AK, Lapiy GA, Lushnikova EL. The significance of morphological and molecular genetic studies in the prognosis of ovarian cancer recurrency and metastasis. *Modern problems of science and education*. 2019; 5 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29228> (Accessed Aug 17, 2022).
4. Arora T., Mullangi S., Lekkala M.R. Ovarian Cancer. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760> (Accessed Aug 17, 2022).
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., В.В. Шахзадовой В.В., Москва; 2021. [Editor Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. 5. The state of cancer care to the population of Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow; 2021 (In Russ.)].
6. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012;1(1):18–23. [E.M. Aksel. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Russian Journal of Oncogynecology*. 2012(1):18–23 (In Russ.)].
7. Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):91–6. [Karelina OB, Artymuk NV, Fetisova NV. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies. *Fundamental and clinical medicine*. 2018;3(3):91–6 (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96
8. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, Easton DF, Jacobs IJ, Pharoah PP, Antoniou AC. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet*. 2014;51(2):108–13. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102015
9. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E. et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723. doi: 10.1155/2015/34172
10. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23–38. doi: 10.1038/npp.2012.112
11. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(3):183–203. doi: 10.3322/caac.20113
12. Cho K.R. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2009;133(11): 1775–81. doi: 10.5858/133.11.1775
13. Basu AK, Nohmi T. Chemically-Induced DNA Damage, Mutagenesis, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6):1767. doi: 10.3390/ijms19061767
14. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235–63. doi: 10.1002/em.22087
15. Litvinov SV. The main repair pathways of double-strand breaks in the genomic DNA and interaction between them. *Cytology and Genetics*. 2014; 48(3): 64–77. doi: 10.3103/s0095452714030062
16. Bunting SF, et al. 53BP1 inhibits homologous recombination in Brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell*. 2010;141:243–54. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.012
17. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4:665–76. doi: 10.1038/nrc1431
18. Christou CM, Kyriacou K. BRCA1 and its network of interacting partners. *Biology* 2013;2:40–63. doi: 10.3390/biology2010040
19. Zhang J. The role of BRCA1 in homologous recombination repair in response to replication stress: significance in tumorigenesis and cancer therapy. *Cell Biosci*. 2013;3(1):11. doi: 10.1186/2045-3701-3-11
20. Wu W, Koike A, Takeshita T et al. The ubiquitin E3 ligase activity of BRCA1 and its biological functions. *Cell division*, 2008;3:1. doi: 10.1186/1747-1028-3-1
21. Tarapore P, Hanashiro K, Fukasawa K. Analysis of centrosome localization of BRCA1 and its activity in suppressing centrosomal aster formation. *Cell Cycle*. 2012;11:2931–46. doi: 10.4161/cc.21396
22. Varga D, Deniz M, Schwentner L. et al. Ovarian cancer: in search of better marker systems based on DNA repair defects. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(1):640–73. doi: 10.3390/ijms14010640
23. Mavaddat N. Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study [Text]. *Breast Cancer Research*. 2010;12(1):P. R. doi: 10.1186/bcr2476
24. Poumpurida N., Krupis S. Hereditary breast cancer: outside of the BRCA genetic analysis; PALB2 appears. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(3):423–34. doi: 10.1515/cclm-2011-0840
25. Miller K, Sawicka D, Barsky D. et al. Domain mapping of the Rad51 paralog protein complexes. *Nucleic acids research*. 2004;32:169–78. doi: 10.1093/nar/gkg925
26. Blanco A, Gutierrez-Enriquez S, Santamarina M. et al. Germline mutations RAD51C are found in Spanish family sites of breast cancer and ovarian cancer. *Research and treatment of breast cancer*. 2014;147(1):133–43. doi: 10.1007/s10549-014-3078-4
27. Park JY, Zhang F, Andreassen PR. PALB2: the center of the network of tumor suppressors involved in responses to DNA damage. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(1):263–75. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.06.003
28. Zhang F, Ma J, Wu J et al. PALB2 binds BRCA1 and BRCA2

- in response to DNA damage. *Curr Biol.* 2009;19(6):524–9. doi: 10.1016/j.cub.2009.02.018
29. Anantha RW, Simhadri S, Foo TK, Miao S, Liu J, Shen Z, Ganesan S, Xia B. Functional and mutational landscapes of BRCA1 for homology-directed repair and therapy resistance. *Elife.* 2017;6:e21350. doi: 10.7554/eLife.21350
 30. Menzel T, Nähse-Kumpf V, Kousholt AN, Klein DK, Lund-Andersen C, Lees M, Johansen JV, Syljuåsen RG, Sørensen CS. A genetic screen identifies BRCA2 and PALB2 as key regulators of G2 checkpoint maintenance. *EMBO Rep.* 2011;12(7):705–12. doi: 10.1038/embor.2011.99
 31. Wu S, Zhou J, Zhang K, Chen H, Luo M, Lu Y, Sun Y, Chen Y. Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. *Front Oncol.* 2020;10:301. doi: 10.3389/fonc.2020.00301
 32. Baysal BE, DeLoia JA, Willett-Brozick JE et al. Analysis of the CHEK2 gene for predisposition to ovarian cancer. *Gynecological Oncology.* 2004;95(1):62–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.07.015
 33. Bartek J, Falck J, Lukas J. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2. 2021;2:877–86 doi: 10.1038/35103059
 34. Norkvist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482–90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495
 35. Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL. et al. Molecular profiling of low-grade serous ovarian tumors identifies new candidate driver genes. *Oncotarget.* 2015;6:37663–77. doi: 10.18632/oncotarget.5438
 36. Ramus SJ, Song X, Dicks E. et al Germinal mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2 and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11):djv214. doi: 10.1093/jnci/djv214
 37. Talens RP, Boomsma DI, Tobi EW, et al. Variation, patterns, and temporal stability of DNA methylation: considerations for epigenetic epidemiology. *FASEB J.* 2010;24(9):3135–44. doi: 10.1096/fj.09-150490
 38. Shi H, Li Y, Wang X, et al. Association between RASSF1A promoter methylation and ovarian cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e76787. doi: 10.1371/journal.pone.0076787
 39. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(2):191–226. doi:10.6004/jnccn.2021.0007
 40. Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. *Immunological reviews.* 2017;276(1):80–96. doi: 10.1111/imr.12519
 41. Мамедов В.А., Бахидзе Е.В., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности лекарственного лечения у больных раком яичников с различным статусом гена BRCA. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; S1: 129–30. [Mamedov V.A., Bakhidze E.V., Imyanitov E.N. Evaluation of the effectiveness of drug treatment in ovarian cancer patients with different BRCA gene status. *Siberian journal of oncology.* 2009;S1:129–30 (In Russ.)].
 42. Имянитов ЕН, Моисейченко В.М. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011;9(1):5. doi: 10.1186/1897-4287-9-5
 43. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2.* 2022;11:135–45. [Tyulyandin SA, Kolomiets LA, Morkhov KY et al. Practical guidelines for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and cancer of the fallopian tubes. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO №3s2.* 2022;11:135–45 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
 44. Alsop K, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2654–63. doi: 10.1200/jco.2011.39.8545
 45. Ali AT. Towards Prevention of Ovarian Cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018;18(6):522–37. doi: 10.2174/1568009618666180102103008
 46. Langelier MF, Pascal JM. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struc Biol.* 2013;23(1):134–43. doi: 10.1016/j.sbi.2013.01.003
 47. Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(1):40–4. doi: 10.1093/annonc/mdw09
 48. Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. М.: ИГ РОНЦ, 2014. [Lyubchenko LN, Bateneva EI. Medical genetic counseling and DNA testing in hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. М., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2014 (In Russ.)].
 49. Neuhausen SL, Ozelik H, Southey MC et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):379–86. doi: 10.1007/s10549-008-0153-8
 50. Chen Y, Du H, Bao L, Liu W. Opportunistic salpingectomy at benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review. *Journal of Cancer.* 2018;9(1):141–7. doi: 10.7150/jca.21187

УДК 614.251.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-19-24



Запрет эвтаназии как обязанность жить

А.В. Сенатов¹, Ю.А. Сенатов², Е.В. Кравченко³¹ Владимирский юридический институт ФСИН России, Владимир, Россия² Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия³ Муромский институт (филиал) «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых»

Целью статьи является рассмотрение проблемы проведения эвтаназии как формы реализации права человека на смерть. В работе проанализированы исторические аспекты применения эвтаназии, а также современное российское законодательство, которое под угрозой уголовного наказания запрещает ее осуществление медицинским работникам. На основе современных научных методов и анализа международного законодательства, в котором легализована данная процедура, авторами делается вывод, что эвтаназия применяется в строгих рамках, в установленном процессуальном порядке и никак не влияет на смертность и тенденции к суициду. Кроме того, авторами предложена возможность практической реализации эвтаназии, которая осуществляется независимыми и незаинтересованными специалистами поэтапно с применением большого количества взаимосвязанных процедур, каждая из которых подтверждает истинность предыдущей. Пациент должен получать правдоподобную информацию о своем здоровье и на основании этого принимать судьбоносное решение. В свою очередь, государство должно предоставить альтернативу эвтаназии в виде паллиативной помощи. В заключение авторами обосновывается необходимость закрепления в российском законодательстве принципов, условий и механизма проведения эвтаназии, которые позволят реализовать право пациента на «легкую смерть».

Ключевые слова: эвтаназия, автономия личности, право на жизнь, легкая смерть, ассистированное самоубийство

Поступила в редакцию 11.07.22. Получена после доработки 07.08.22. Принята к печати 14.10.22

Для цитирования: Сенатов А.В., Сенатов Ю.А., Кравченко Е.В. Запрет эвтаназии как обязанность жить. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-19-24

Для корреспонденции: Сенатов Александр Викторович – кандидат юридических наук, доцент, начальник факультета профессионального обучения и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Владимирский юридический институт ФСИН России» (600020, г. Владимир, ул. Большая Нижегородская, д. 67е); тел.: +7 (910) 185-31-34; e-mail: senatov76@mail.ru

Prohibition of euthanasia as a duty to live

A.V. Senatov¹, U.A. Senatov², E.V. Kravchenko³¹ Vladimir Law Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia; ² Ivanovo State Medical Academy;³ Murom Institute of «Vladimir State University»

In this article, we consider the problem of euthanasia as a form of realization of the human right to die. The historical aspects of euthanasia are discussed along with its legal aspects. Thus, modern Russian legislation bans implementation of euthanasia by medical workers under the threat of criminal punishment. An analysis of government policies on human euthanasia was conducted, including in countries where this procedure is legalized. The results show that euthanasia is applied within strict limits, in accordance with the established order. Euthanasia was found to have no effect on mortality and suicide tendencies. In addition, the authors propose an approach to the multi-stage practical implementation of euthanasia, which is carried out by independent and disinterested specialists. At each stage, a large number of interrelated procedures is performed, each of which confirms the validity of the previous step. The patient must make a voluntary euthanasia decision based on comprehensive information about his or her health. In turn, the government should provide an alternative to euthanasia in the form of palliative care. In conclusion, the need to enshrine the principles, conditions, and mechanisms of euthanasia in Russian legislation is substantiated, which would ensure the human right to die with dignity.

Keywords: euthanasia, personal autonomy, right to life, death with dignity, assisted suicide

Received 11 July 2022. Revised 07 August 2022. Accepted 14 October 2022

For citation: Senatov A.V., Senatov U.A., Kravchenko E.V. Prohibition of euthanasia as a duty to live. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-19-24

Corresponding author: Alexander V. Senatov, PhD in Law, associate professor, head of the Faculty of Vocational Training and Additional Vocational Education, Vladimir Law Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia (67E, Bolshaya Nizhegorodskaya str., 600020, Vladimir, Russian Federation)), phone: +7 (910) 185-31-34; e-mail: senatov76@mail.ru

Биоэтическая проблема эвтаназии более чем актуальна в наше время. В ее основе лежат противоречия в медицине, философии, юриспруденции и морально-этических системах. Разные мнения и идеи сталкиваются не только в научном поле, но и в общественном,

а что самое главное – в умах людей. В эру правовых государств, демократии и победившей гуманности любые вопросы, связанные со смертью и умерщвлением человека, вызывают острую реакцию. Особенностью же эвтаназии кроме прямого отношения к смерти

является то, что эту самую смерть пассивным или активным способом должны причинить доктора, призванные спасать и лечить людей. Именно столкновение противоположных мнений о праве на жизнь и сопутствующем праве на смерть, этики и морали подогрывает и постоянно поднимает проблему эвтаназии.

Впервые понятие термина «эвтаназия» предложил английский философ XVI века Фрэнсис Бэкон, под которым он понимал «легкую», не сопровождающуюся агонией, безболезненную смерть. Философ писал, что «долг врача состоит не только в том, чтобы восстанавливать здоровье, но и в том, чтобы облегчать страдания и мучения, даже в том случае, когда уже нет совершенно никакой надежды на спасение и можно лишь сделать саму смерть более легкой и спокойной, потому что эта эвтаназия... уже сама по себе является немалым счастьем» [1].

В российском законодательстве определение эвтаназии закреплено в ст. 45 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», под которой понимается «ускорение по просьбе пациента его смерти какими-либо действиями (бездействием) или средствами, в том числе прекращение искусственных мероприятий по поддержанию жизни пациента» [2]. Кроме того, данная статья содержит прямой запрет медицинским работникам на ее осуществление. В уголовном законодательстве Российской Федерации эвтаназия квалифицируется по статье 105 Уголовного кодекса Российской Федерации как убийство, то есть умышленное причинение смерти другому человеку [3].

Рассматривая международное законодательство, необходимо отметить, что в Нидерландах, Бельгии, Испании, Швейцарии и Люксембурге, также в Канаде, Колумбии, некоторых штатах США и Австралии в настоящее время существует законодательное основание для обеспечения легальной эвтаназии. Так, в законодательстве Бельгии закреплено, что процедура эвтаназии может быть произведена только из-за неизлечимых

физических или психических заболеваний, если пациент находится в безнадежном с медицинской точки зрения состоянии и у которого наблюдаются стойкие и невыносимые физические или психологические страдания [4].

Согласно данным отчета региональной комиссии Нидерландов по контролю за эвтаназией за 2018 год, из 6126 случаев эвтаназии большая часть (около 67%) приходится на раковых больных, 12% – на больных с полипатологиями, 6% – с патологиями нервной системы, 4% – с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 4% – с гериатрическими патологиями, 3% – с заболеваниями легких, 3% – с деменцией и 1% – с психическими расстройствами (рис. 1) [5].

Данная статистика наглядно демонстрирует, что в большинстве случаев люди выбирают смерть, когда уже больны тяжелыми и неизлечимыми заболеваниями. Такой выбор пациенты делают не только ради того, чтобы облегчить свои страдания, но и из-за того, что большинство государств, где легализована эвтаназия, ставит ряд условий, среди которых всегда фигурируют смертельные и крайне тяжелые диагнозы.

При этом стоит отметить, что опыт Швейцарии, которая является наиболее «либеральной» в этом вопросе, также показывает схожие результаты (рис. 2). По данным Федерального статистического управления Швейцарской Конфедерации, большинство случаев ассистированных самоубийств приходится, как и в Нидерландах, на людей с тяжелыми или неизлечимыми болезнями, даже несмотря на то что в этой стране практикуется «суицидальный туризм» [6]. Так, 42% приходится на больных с раковыми опухолями, 14% – с нейродегенеративными заболеваниями, 11% – с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 10% – с патологиями опорно-двигательного аппарата, 3% – с депрессией, 0,8% – с деменцией, 0,2% – неизвестно и 19% – на больных с другими заболеваниями, такими как Паркинсон, БАС, рассеянный склероз, амиотрофия, амиотрофический склероз, неврологические

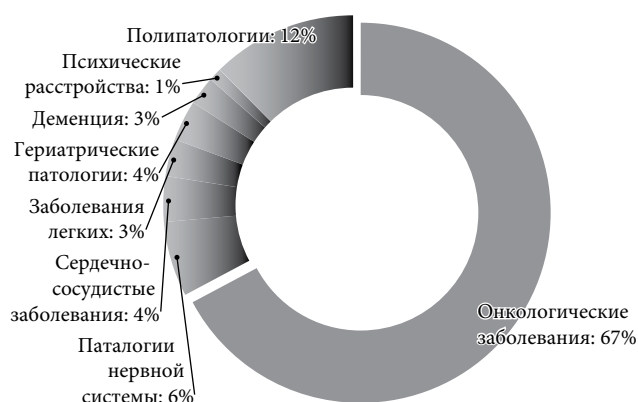


Рис. 1. Болезни и нарушения, ставшие причиной эвтаназии в Нидерландах за 2018 год.

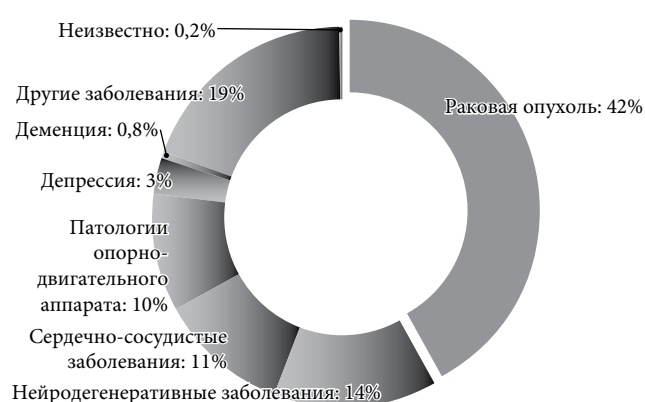


Рис. 2. Болезни и нарушения, ставшие причиной ассистированного суицида (эвтаназии) в Швейцарии с 2010 по 2014 год.

заболевания. Существенным отличием от ситуации в Нидерландах является то, что немалая доля случаев ассистированных самоубийств приходится на людей с депрессией.

Проанализировав представленные статистические данные, можно сделать вывод, что эвтаназия используется людьми, страдающими неизлечимыми и очень тяжелыми заболеваниями, то есть они делают такой шаг именно по тем причинам, которые указал Бэкон в своих трудах. Поэтому эвтаназия в данных странах используется как способ суицида, который выглядит безопаснее, надежнее и менее болезненно ввиду совершения его при помощи профессиональных врачей. С учетом легализации со стороны государства складывается ощущение признания такой процедуры легитимной со стороны общества.

Помимо этого, международная практика демонстрирует, что данная процедура никаким образом не влияет на рост смертности или количество самоубийств (рис. 3), потому что сама по себе носит медицинский характер и осуществляется после предварительной консультации и разрешения независимых специалистов в соответствии с законодательством государств, где она легализована [7].

Согласно статистическим данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения, в период с 2000 по 2019 год наблюдалась тенденция к снижению числа самоубийств во многих странах Европы. Интересен тот факт, что это происходит не только в тех государствах, где эвтаназия разрешена, но и где на нее наложен законодательный запрет. Статистические данные Швейцарии свидетельствуют о постоянном снижении актов суицида на представленном временном промежутке, несмотря на то что эвтаназия в виде ассистированного суицида легализована там еще с XX века. В Германии, где данная процедура законодательно запрещена, наблюдаются одни из самых низких показателей числа

самоубийств. Однако в России, в которой так же, как и в Германии, законодательно наложен запрет на процедуру эвтаназии, зафиксированы самые высокие показатели по числу самоубийств. Эстония и Бельгия имеют приблизительно схожую тенденцию, хотя в Эстонии эвтаназия запрещена, а в Бельгии она легализована еще с 2002 года. Стоит отметить, что Бельгия и Нидерланды легализовали данную процедуру в 2002 году, и это никак не повлияло на число самоубийств в период с 2000 по 2003 год.

Таким образом, эвтаназия не является определяющим фактором для общества и социума, который мог бы повлиять на тенденцию роста или снижения количества самоубийств. Именно поэтому эвтаназия – не просто возможность ухода из жизни, но и полноценная медицинская процедура, которая может быть урегулирована и применена в рамках логики и закона. Это не деструктивный элемент, который способен негативно влиять на общество. В тех странах, где применяется эвтаназия, это происходит в строгих рамках, в установленном процессуальном порядке и никак не влияет на смертность и тенденции к суициду. Соответственно подходом к такому рациональному применению должно стать законодательное закрепление данной процедуры и общественное понимание ее задач.

Поэтому основным и очень существенным недостатком в законодательстве, да и в представлениях современного общества в целом является то, что нет баланса, компромиссов и исключений. Частные случаи применения эвтаназии в России не рассматриваются, и поэтому на врачей оказывается колоссальное давление, что в итоге приводит к снижению их эмоционального фона. Это может непосредственно повлиять на качество их работы и оказания медицинской помощи другим пациентам. Рассмотрим ситуацию, в которой пациент находится под аппаратами жизнеобеспечения, переносит ужасные боли, отказывается

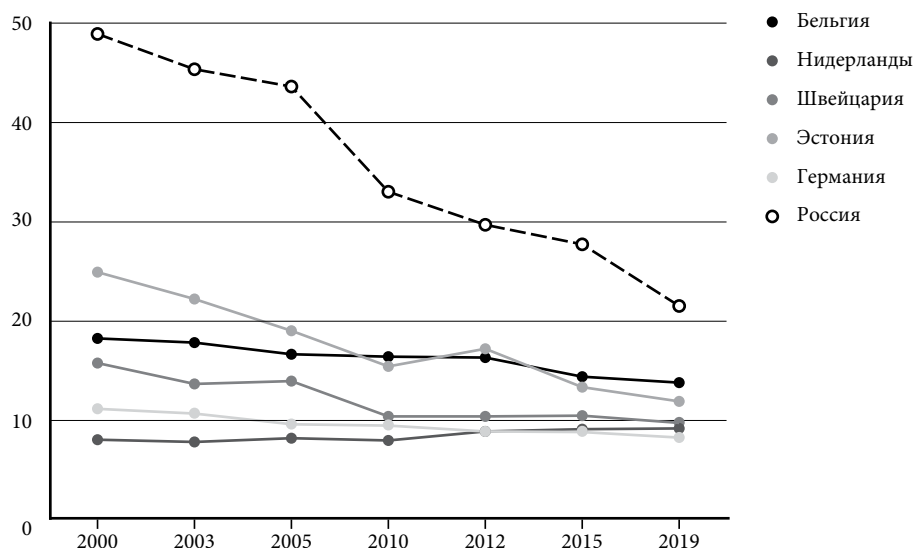


Рис. 3. Количество самоубийств на 100 тысяч человек; по оси ординат – количество самоубийств; по оси абсцисс – годы.

от лечения. Отключение от этих аппаратов врачом будет являться уголовно наказуемым деянием, так как это считается пассивной эвтаназией. Данный пример указывает на недостатки российского законодательства, регулирующего данную проблему. Вследствие этого мы считаем, что в современной медицине, в центре которой находятся автономия личности и уважение между врачом и пациентом, что является определенной тенденцией развития современной этики, о которой пишет Е.В. Введенская [8], подобные ситуации недопустимы.

Также важно отметить, что автономия человека стала дискуссионной темой в вопросе об эвтаназии. В научных кругах ряда исследователей она воспринимается как факт, противоречащий возможности легализации этой процедуры. Подробно эту позицию раскрыл доктор философских наук А.В. Волков [9], который в своих трудах подметил, что при руководстве принципом автономии как фактором, выступающим за легализацию эвтаназии, возникает некий парадокс, когда «выбор смерти» пациентом фактически прекращает эту самую автономию, потому что потом человек никаким образом не сможет распоряжаться ни телом, ни жизнью. По нашему мнению, необходимо обратить внимание на то, что хоть эта позиция и распространена во множестве научных трудов, но считать ее состоятельным и определяющим аргументом против эвтаназии не всегда возможно. Действительно, после смерти человек не сможет принимать никаких решений, но если оставить пациента совсем без возможности выбора, то это также ограничит его автономию, но только уже при жизни. В любом случае это будет иметь большую значимость, чем отсутствие этой автономии после смерти.

Для решения данных проблем необходимо соблюдать общие, четкие и законодательно утвержденные принципы для успешного применения данной процедуры. При просьбе пациента быть подвергнутым эвтаназии необходимо понять, является ли это желание следствием объективных факторов и обоснованной позиции или же это порыв, вызванный психологическими или иными расстройствами. Именно поэтому необходимо в каждом случае проводить консультацию у специалиста (психотерапевта) или ряд консультаций при необходимости. Такая мера должна предостеречь использование эвтаназии как средства самоубийства, причиной которого может являться нестабильное душевное состояние человека. Далее, ввиду того что к данной процедуре часто обращаются люди, находящиеся в крайне тяжелом состоянии здоровья или с неизлечимыми заболеваниями, перед эвтаназией необходимо провести медицинский консилиум, куда обязательно должны входить несколько независимых и незаинтересованных специалистов: заведующий отделением, психотерапевты с имеющимися заключениями, а также специалисты по профилю болезни человека. Задача лечащего врача в данном случае будет заключаться в передаче необходимых сведений

независимым специалистам, это исключит акт давления на него, а также злоупотребление своими полномочиями. Эти процедуры должны стать базовыми в любом частном случае, так как именно они смогут помочь оценить ситуацию и найти возможность для спасения человека. Похожие принципы прослеживаются в законодательстве всех стран, где легализована процедура эвтаназии. Такой же позиции придерживаются некоторые российские авторы. Так, В.Г. Сапожников в своих трудах пишет, что пациенту необходимо предоставить истинную информацию о его заболевании, организовать обязательную предварительную консультацию с психотерапевтом, гарантировать безболезненность кончины, обеспечить присутствие при этом работников прокуратуры, родственников и др. [10].

Но даже при возможности законодательного решения проблем эвтаназии многие авторы все еще отвергают ее, так как считают, что врач вообще не должен делать то, что приводит к смерти пациента. Так, Е.О. Парахина и Е.Н. Михайлова считают, что вовлечение врача в медицинские манипуляции, приводящие к смерти пациента, будут иметь далеко идущие плачевные последствия, так как в итоге приведут к потере доверия со стороны общества. Легализация эвтаназии руками врачей – это явление, взаимоисключающее существующий запрет для врачей убивать своих пациентов [11]. Данная позиция носит больше идеалистический характер, так как строится на принципах Гиппократовых клятвы и этики о категорической невозможности «убийства» врачом пациента. Также о внутриаптечном конфликте врачей, которые по этическим соображениям не хотят причинять смерть пациенту, пишут исследователи из Великобритании и Греции, замечая, что противоречия во взглядах пациента и медицинского работника не будут способствовать доверительным отношениям между ними, а вопрос об эвтаназии из-за этого останется нерешенным [12]. Стоит отметить, что законодательство большинства государств, в которых легализована эвтаназия, дает возможность врачам отказаться от проведения этой процедуры по тем или иным соображениям. Данная мера способствует сохранению психологической и эмоциональной стабильности медицинских работников и не заставляет их совершать действия, противоречащие внутренним убеждениям и этической системе. Что же касается этики Гиппократовых клятвы и иных древних мыслителей, как утверждает ряд авторов, она теряет свою актуальность вследствие экономического, технического и научного развития общества. Так, В.А. Рыбин подмечает, что в процессе бурного развития технологий и переосмысления ценностей складывается тенденция к полному исключению клятвы Гиппократовых клятвы [13].

Вместе с данной позицией часто упоминается и схожая по смыслу проблема, сформулированная в работе ряда исследователей, таких как В.И. Порох, В.А. Картунов и Е.В. Засыпкина [14]. Ее суть заключается в том, что при использовании эвтаназии

существует риск снижения качества и интенсивности медицинской помощи ввиду того, что провести данную операцию будет проще, чем осуществлять сложные реанимационные действия и оказывать качественную и продолжительную паллиативную помощь. В теории такая ситуация вполне возможна, если законодательство об эвтаназии не будет детально проработано и позволит появиться такому феномену. В реальности существуют способы по установлению стандартов медицинской помощи и ограничению возможности применения эвтаназии, что создает некую систему сдержек и противовесов, контролирующую правомерность и добровольность эвтаназии только в определенных случаях, при соблюдении необходимых процедур, не позволяя ставить пациента в условия плохой медицинской помощи, которая играет важную роль в принятии и так тяжелого решения на проведение данной процедуры.

Кроме того, многие авторы предлагают создание альтернативы для эвтаназии. С. Э.-оглы Мустафаев предлагает обратить внимание на международный опыт и принять следующие меры: «Одновременно с этим государство обязано предложить больному альтернативную помощь. Международный опыт Бельгии показывает, что после легализации эвтаназии в данной стране был принят специальный закон о создании служб паллиативной помощи. Данные службы призваны обеспечивать уход и обезболивание тяжелобольных, оказывать психосоциальную и духовную помощь, являясь той самой альтернативной помощью» [15]. Это помогло бы также решить проблему, озвученную В.И. Порохом и соавт., обычными нормативными правовыми и практическими мерами, предоставив реальную альтернативу выбора пациенту.

Определенно, реализация данных действий в качестве решения вышеупомянутых проблем будет более гуманным, законным и уважающим права и достоинства человека шагом, чем те же «путешествия смерти» в Швейцарию, организованные недавно в некоторых «туристических» компаниях нашей страны: «в Патентное бюро России была подана заявка на регистрацию товарного знака “Эвтаназия-тур”. Предприниматели предлагают совершить поездку в Швейцарию для обеспечения законного ухода из жизни. Стоимость услуги – 5000 евро с человека за поездку» [16]. Очевидно, что граждане, обладающие достаточным количеством средств, смогут совершить эту процедуру при желании.

В современном дискурсе мы должны понять, что право на жизнь, закрепленное в ст. 20 ч. 1 Конституции РФ, как минимум должно включать в себя «право на смерть», так как смерть – неотъемлемая часть жизни каждого человека [17]. Иначе получается так, что запрет эвтаназии в Российской Федерации – это акт принуждения к жизни, ограничения прав и свобод человека, а также неуважение автономии личности и его достоинства. Схожую позицию в своей работе высказывает В.Ю. Панченко,

говоря о том, что запрет эвтаназии выступает не имманентным пределом, а ограничением права на жизнь и препятствия к легализации эвтаназии с позиций юридической сущности права на жизнь и его международно-правового закрепления отсутствуют [18].

Данная проблема все чаще поднимается учеными, медицинскими и правовыми работниками, философами различных стран, ее актуальность не угасает и не может угаснуть, так как современная медицина направлена на уважение автономии личности человека, а эвтаназия в ее различных формах все больше легализуется во множестве государств. Мы уже убедились, что развитие медицины часто происходит через отмену старых норм и правил, которые иногда были базовыми и «святыми». Уже сейчас клятва Гиппократов теряет свою актуальность и рассматривается как одна из частей и исторических ступеней этики. Технологическое и экономическое развитие общества привело к пересмотру множества общечеловеческих и медицинских ценностей, создавая новую реальность новыми нормами. Все это происходит на фоне того, что современная медицина носит пациент-ориентированный характер с инновационными моделями взаимоотношений врач – пациент. В данное время вопрос эвтаназии в своем большинстве основывается не на законе, философии или этике, а на общественном мнении. К таким выводам пришли М.Э. Гурылева, и Г.М. Хамитова, которые считают, что Российская Федерация является светским государством, в котором менталитет граждан и убеждения религии не являются истинными и обязательно верными, а человек – личность свободная, имеющая право принимать решения, касающиеся распоряжения собственной жизни (по достижении 18 лет) самостоятельно [19].

Именно поэтому потребности и здравые убеждения пациента должны быть на переднем плане при принятии решений по поводу его лечения и дальнейшей судьбы. И в вопросе собственного здоровья, жизни и даже смерти человек должен иметь право полного и свободного выбора, независимого от общества или государства, потому как это вопрос, который непосредственно касается лишь одного индивидуума и никаким образом не затрагивает интересы страны и ее граждан. Это значит, что в данный момент в большинстве стран, где запрещена эвтаназия, люди, отдельные личности, фактически находятся в зависимом и подчиненном положении по отношению к обществу, по решению которого они не могут окончательно распорядиться своей жизнью, невзирая на какие-либо тяжелые условия и смертельные болезни. Помимо этого, следует перенять опыт развитых стран, в которых данная процедура легализована, и закрепить в российском законодательстве право каждого человека на эвтаназию.

Таким образом, необходимо обеспечить деликатный баланс между установленными культурными нормами и прогрессивным, безопасным отношением к пациенту во всех случаях, в том числе и в смерти. Не

стоит упускать из виду тот факт, что в современном правовом государстве и обществе вместе с правом на жизнь пациент должен иметь право на «легкую смерть», иначе получается, что данный запрет является принуждением к жизни, а любое принуждение неэтично и незаконно.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – СЮА

Сбор и обработка материала – САВ, СЮА, КЕВ

Написание текста – САВ, СЮА, КЕВ

Редактирование – САВ

Литература / References

- Бэкон Ф. Сочинения в 2-х томах. Сост., общая ред. и вступит. статья Л.Л. Субботина Том 1. М.: Мысль. 1971. 570 с. [Bacon F. Writings in 2 volumes. Comp., general ed. and introductory article by L.L. Subbotina Volume 1. Moscow: Mysl. 1971. 570 p. (In Russ.)].
- Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ // Собрание законодательства РФ, 28.11.2011, № 48, ст. 6724. [On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 // Collection of Legislation of the Russian Federation, 28.11.2011, No. 48, art. 6724. (In Russ.)].
- Уголовный кодекс Российской Федерации: федеральный закон от 13.06.1996 № 63-ФЗ: принят Государственной Думой 24 мая 1996 года. Собрание законодательства Российской Федерации. – 1996 – № 25, ст. 2954. [Criminal Code of the Russian Federation: Federal Law No. 63-FZ of 13.06.1996: adopted by the State Duma on May 24, 1996. Collection of legislation of the Russian Federation. – 1996 – No. 25, article 2954. (In Russ.)].
- Euthanasie. URL: <https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/levensbegin-en-einde/euthanasie> (Accessed Feb. 08, 2022)
- Jaarverslagen 2018. URL: <https://www.euthanasiecommissie.nl/uitspraken/jaarverslagen/2018/april/11/jaarverslag-2018> (Accessed Feb. 08, 2022).
- Todesursachenstatistik 2014 Assistierter Suizid (Sterbehilfe) und Suizid in der Schweiz. URL: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/kataloge-datenbanken/publikationen.asset-detail.3902305.html> (Accessed Feb. 08, 2022).
- Global Health Observatory data repository. URL: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.MHSUICIDEASDR> (Accessed Feb. 08, 2022).
- Введенская Е.В. Взаимоотношения врача и пациента в медицине будущего. Церковь и медицина. 2019;1(18):34–7. [Vvedenskaya E.V. Doctor-patient relationship in the medicine of the future. Church and medicine. 2019;1(18):34–7. (In Russ.)].
- Волков А.В. Автономия личности в контексте проблемы эвтаназии. Ценности и смыслы. 2017;2(48):46–59. [Volkov A.V. Personal autonomy in the context of the problem of euthanasia. Values and Meanings. 2017;2(48):46–59. (In Russ.)].
- Сапожников В.Г. О введении эвтаназии в России. Врач. 2018;5:13–6. [Sapozhnikov V.G. On the introduction of euthanasia in Russia. Vrach (The Doctor). 2018;5:13–6. (In Russ.)] doi: 10.29296/25877305-2018-05-03
- Парахина Е.О., Михайлова Е.Н., Михайлов И.В. [и др.]. Эвтаназия: право на жизнь или смерть? Паллиативная медицина и реабилитация. 2015;1:5–7. [Parahina E.O., Mihajlova E.N., Mihajlov I.V. [и др.]. Euthanasia: the right to life or death? Palliative Medicine and Rehabilitation. 2015; 1:5–7. (In Russ.)].
- Fontalis A, Prousalis E, Kulkarni K. Euthanasia and assisted dying: what is the current position and what are the key arguments informing the debate? J R Soc Med. 2018;111(11):407–13. doi:10.1177/0141076818803452
- Рыбин В.А. Философские основания проблемы эвтаназии: методологический анализ: автореф. дисс. ... д-ра филос. наук: спец. 09.00.01. В.А. Рыбин; ЧелГУ – Екатеринбург, 2006:5. [Rybin V.A. Philosophical foundations of the problem of euthanasia: methodological analysis: abstract. diss. ... Dr. philos. Sciences: spec. 09.00.01. V.A. Rybin; CHelGU – Ekaterinburg, 2006:5. (In Russ.)].
- Порох В.И., Картунов В.А., Засыпкина Е.В. Юридические и медикоэтические аспекты эвтаназии и перспективы ее легализации в России. Современное право. 2013;2:62–5. [Poroh V.I., Kartunov V.A., Zasyupkina E.V. Legal and medical ethical aspects of euthanasia and prospects for its legalization in Russia. Modern law. 2013;2:62–5. (In Russ.)].
- Мустафаев С. Э.-оглы. Эвтаназия: легализация и уголовная ответственность. Актуальные проблемы российского права. 2016; 3(64):130–5. [Mustafaev S. E.-ogly. Euthanasia: legalization and criminal liability. Actual problems of Russian law. 2016;3(64):130–5. (In Russ.)] doi: 10.17803/1994-1471.2016.64.3.130-135
- Эвтаназия в Швейцарии для россиян? [Euthanasia in Switzerland for Russians? (In Russ.)]. URL: <http://surl.li/spzg> (Accessed March 08, 2022).
- Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020). [The Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote on 12.12.1993 with amendments approved during the all-Russian vote on 01.07.2020) (In Russ.)].
- Панченко В. Ю., Шушпанов К. С. Запрет эвтаназии: имманентный предел или ограничение права на жизнь? Российский юридический журнал. 2013;1(88):66–74. [Panchenko V.YU., Shushpanov K.S. Prohibition of euthanasia: an immanent limit or restriction of the right to life? Russian Juridical Journal. 2013;1(88):66–74. (In Russ.)].
- Гурылева М.Э., Хамитова Г.М. Эвтаназия как форма реализации права человека на смерть в Российской Федерации: этическое-правовые аспекты. Биоэтика. 2019;23(1):39–42. [Guryleva M.E., Khamitova G.M. Euthanasia as a form of realization of the human right to death in the Russian Federation: ethical and legal aspects. Bioethics. 2019;23(1):39–42. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2070-1586-2019-1(23)-39-42

УДК 616.24-002.5-053.2-07+616.24-036.12-053.2-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-25-29



Сопоставление результатов иммунодиагностических тестов *in vivo* (проба Манту и проба с АТФ) и *in vitro* (QuantiFERON – GIT) в группах детей, имеющих хроническую неспецифическую бронхолегочную патологию в сочетании с различными проявлениями туберкулезной инфекции

С.Л. Наконечная¹, В.А. Аксенова^{1,3}, Ю.Л. Мизерницкий²¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель: подбор и сочетание иммунодиагностических тестов для выявления активного туберкулеза у детей, имеющих сопутствующую бронхолегочную патологию. **Материалы и методы.** Нами проведено перспективное исследование детей и подростков ($n = 236$) с изолированным туберкулезом органов дыхания, с туберкулезом органов дыхания и наличием аллергических или инфекционно-воспалительных форм хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и достоверным отсутствием активного туберкулеза, но инфицированных микобактерией туберкулеза. Всем пациентам были проведены иммунодиагностические тесты: проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТФ), QuantiFERON – GIT. **Результаты.** Установлено, что проба Манту и проба АТФ обладают высокой чувствительностью как у детей с туберкулезом и сопутствующей патологией, так и без нее; у детей с сопутствующей туберкулезу бронхолегочной патологией результаты пробы Манту имеют некоторое отличие от результатов пробы у детей с изолированным туберкулезом. Проба Манту может быть положительной в результате многих других факторов кроме активной туберкулезной инфекции. А именно, аллергическая и инфекционно-воспалительная патологии легких оказывают влияние на результаты пробы Манту и у этой группы имеется тенденция к измененной чувствительности к тестам. В таком случае *in vitro* диагностика предпочтительнее, так как QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью при туберкулезном процессе, независимо от наличия ХНЗЛ. **Заключение.** Дети с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного характера нуждаются в поэтапном обследовании с применением *in vivo* тестов и при необходимости *in vitro*. Детям с ХНЗЛ аллергического характера показано проведение теста *in vitro* уже на первом этапе.

Ключевые слова: дети, туберкулез, хронические неспецифические заболевания легких, иммунодиагностика, кожный тест

Поступила в редакцию 18.09.22. Получена после доработки 07.10.22. Принята к печати 18.11.22

Для цитирования: Наконечная С.Л., Аксенова В.А., Мизерницкий Ю.Л. Сопоставление результатов иммунодиагностических тестов *in vivo* (проба Манту и проба с АТФ) и *in vitro* (QuantiFERON – GIT) в группах детей, имеющих хроническую неспецифическую бронхолегочную патологию в сочетании с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;4:25–29. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-25-29

Для корреспонденции: Наконечная Софья Левановна – аспирант Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, Москва, ул. Дзержинского, 4, корп. 2.); ORCID: 0000-0003-2288-9501; тел.: +7 (916) 806-81-01; e-mail: prostosonya@rambler.ru

Comparative sensitivity of immunodiagnostic tests *in vivo* (Mantoux and RTA) and *in vitro* (QuantiFERON – GIT) in children with chronic nonspecific bronchopulmonary pathology associated with various tuberculosis

S.L. Nakonechnaya¹, V.A. Aksenova^{1,3}, Yu.L. Mizernitskiy²¹ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia; ² Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³ First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. Selection and combination of immunodiagnostic tests to detect active tuberculosis (TB) in children with concomitant bronchopulmonary pathologies. **Materials and methods.** A prospective study of children and adolescents ($n = 236$) was conducted, which included cases with localized pulmonary tuberculosis; pulmonary tuberculosis associated with allergic or infectious and inflammatory forms of chronic nonspecific lung diseases (CNSLD); chronic nonspecific lung diseases under a significant absence of active TB but the presence of Mycobacterium tuberculosis. All patients underwent immunodiagnosis.

tic tests by Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen (RTA) test, and QuantiFERON – GIT. **Results.** Mantoux and RTA tests were found to exhibit high sensitivity in children both with tuberculosis associated with concomitant pathologies and without such pathologies. Differences were observed in the results obtained by the Mantoux test in children with tuberculosis-associated bronchopulmonary pathology and those with localized tuberculosis. The Mantoux test may be positive as a result of many factors, other than active TB infection. Thus, children with allergic and infectious-inflammatory pathologies of the lungs exhibit an altered sensitivity to the Mantoux test. Such cases require in vitro diagnostics with the QuantiFERON test, whose sensitivity is high despite the presence of CNSLD. **Conclusions.** Children with infectious-inflammatory CNSLD should undergo TB examination in stages based on in vivo and in vitro tests, when necessary. Children with allergic CNSLD should undergo in vitro tests at the first stage.

Keywords: children, tuberculosis, chronic nonspecific lung diseases, immunodiagnostics, skin tests

Received 18 September 2022. Revised 10 October 2022. Accepted 18 November 2022

For citation: Nakonechnaya S.L., Aksenova V.A., Mizernitskiy Yu.L. Comparative sensitivity of immunodiagnostic tests *in vivo* (Mantoux and RTA) and *in vitro* (QuantiFERON – GIT) in children with chronic nonspecific bronchopulmonary pathology associated with various tuberculosis. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:25–29. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-25-29

Corresponding author: Sofya L. Nakonechnaya, postgraduate student of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4, build. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2288-9501; phone: 8-916-806-81-01; e-mail: prostosony@rambler.ru

Определяющим компонентом стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза является систематическое обследование лиц из групп высокого риска по туберкулезу. Одну из таких групп представляют собой дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В последние годы актуальным является подбор и сочетание иммунодиагностических тестов для выявления активного туберкулеза у детей, имеющих сопутствующую бронхолегочную патологию [1, 2].

В течение ста лет основным методом раннего выявления туберкулеза у детей являлась массовая туберкулинодиагностика. Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в вакцинном штамме *Mycobacterium bovis* BCG, привело к разработке пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), лабораторных IGRA-тестов (анализ высвобождения гамма-интерферона, Interferon-Gamma Release Assays, интерферон гамма релиз ассейс). В литературе имеются данные, что внедрение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в диагностическую практику позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза [1]. На сегодня, по данным Global TB Report, IGRA-тесты рекомендованы для применения во всем мире [2], а именно QuantiFERON-TB Gold In-Tube является «золотым стандартом» из всех международно признанных эталонных стандартах на туберкулезную инфекцию из IGRA-тестов [3].

Однако, учитывая стоимость лабораторных тестов, они могут применяться только при наличии противопоказаний для проведения кожных иммунологических проб и в отдельных группах пациентов. Особую группу при диагностике туберкулеза представляют дети с аллергическими заболеваниями [4]. Аллергические состояния являются противопоказанием к постановке внутрикожных проб, поэтому требуют альтернативных методов диагностики туберкулеза [5].

ковом отделения НМИЦ ФПИ и НИКИ педиатрии. Исследование было одобрено этическим комитетом. Для участия детей в исследовании от родителей или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие (протокол № 81 от 11.10.2019 г.).

Под нашим наблюдением находилось 236 детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет. При анализе результатов иммунодиагностических тестов для выявления туберкулеза при сопутствующей неспецифической бронхолегочной патологии и без нее мы разделили детей на три подгруппы.

1. Дети и подростки с туберкулезом органов дыхания и достоверным отсутствием ХНЗЛ – 93 человека (ТБ).

2. Дети и подростки с туберкулезом органов дыхания и наличием различных форм ХНЗЛ – 65 человек (ТБ + ХНЗЛ).

3. Дети и подростки с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и достоверным отсутствием активного туберкулеза, но инфицированные микобактерией туберкулеза – 78 человек (ХНЗЛ).

Критериями включения являлись дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и впервые выявленным активным туберкулезом органов. Критерием исключения являлось наличие у пациентов сопутствующих соматических заболеваний других органов и систем, осложняющих течение основного процесса в органах дыхания.

Всем пациентам проводили специфические иммунологические тесты: проба Манту, проба с АТР, QuantiFERON – GIT. Далее проводилось сравнение результатов этих тестов между собой в трех группах.

Статистическую значимость различий оценивали по критерию χ^2 . При сравнении результатов иммунодиагностических проб использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016, IBM SPSS Statistics (26-я версия) и портала <https://medstatistic.ru/>.

Материалы и методы

Проведено открытое, простое, сплошное, сравнительное, многоцентровое исследование в период с 2019 по 2020 г. на базе стационара детско-подрост-

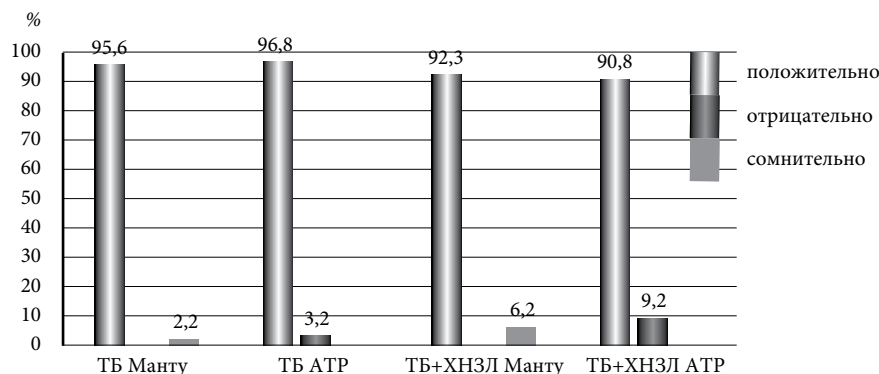


Рис. 1. Сравнение результатов пробы Манту и пробы с АТР у детей с ТБ и ТБ+ХНЗЛ. Описание в тексте.

Результаты исследования

Нами проведено сравнение результатов пробы Манту и пробы с АТР в группах ТБ и ТБ + ХНЗЛ.

В группе с диагнозом ТБ на пробу Манту положительные (89) и гиперергические (2) пробы реакции отмечены у 91 из обследованных детей ((97,8%) 95% ДИ [92,4–99,7]), сомнительные пробы отмечались у 2 детей ((2,2%) 95% ДИ [0,2–7,6]). По результатам пробы с АТР положительные реакции получены у 90 обследованных детей ((96,8%) 95% ДИ [90,8–99,3]), отрицательные – у 3 ((3,2%) 95% ДИ [0,7–9,1]).

В группе с диагнозом ТБ + ХНЗЛ на пробу Манту сомнительный результат получен у 4 пациентов ((6,2%) 95% ДИ [1,7–15,0]), у 61 – результат положительный (60) и гиперергический (1) ((93,8%) 95% ДИ [85–98,3]). По результатам пробы с АТР положительные реакции получены у 59 обследованных пациентов ((90,8%) 95% ДИ [80,9–96,5]), отрицательные – у 6 ((9,2%) 95% ДИ [3,4–19,1]). Схематично это показано на рисунке 1.

Для изучения влияния бронхолегочной патологии на результат иммунодиагностики мы проанализировали результаты пробы Манту и пробы с АТР в группе детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких без туберкулеза, но инфицированных микобактерией туберкулеза (ХНЗЛ).

При сравнении данных иммунодиагностики у детей с ХНЗЛ без туберкулеза мы получили, что у 64 детей ((82%) 95% ДИ [71,7–89,8]) проба Манту положительная, у 14 сомнительная ((17,9%) 95% ДИ [10,2–28,3]), а на пробу с АТР только у 2 проба положительная ((2,6%) 95% ДИ [0,3–8,9]) а отрицательный результат получен у 76 пациентов ((97,4%) 95% ДИ [91,0–99,7]).

В группе детей с туберкулезом без сопутствующих заболеваний органов дыхания положительный результат QuantiFERON – GIT был отмечен у 87 пациентов

((93,5%) 95% ДИ [86,5–97,6]). В группе пациентов с туберкулезом и сочетанной хронической бронхолегочной патологией положительный результат QuantiFERON – GIT был у 56 пациентов ((86,1%) 95% ДИ [75,3–93,5]), а в группе детей с бронхолегочной патологией, но без туберкулеза результаты указанного теста были положительными у 4 пациентов ((5,1%) 95% ДИ [1,4–12,6]).

Результаты анализов чувствительности и специфичности иммунологических тестов (табл. 2) показывают, что все три иммунологических теста обладают высокой чувствительностью как при отсутствии ХНЗЛ, так и при сочетании с туберкулезом. Однако при оценке специфичности отмечается низкие ее показатели при использовании п. Манту с 2ТЕ, в отличие от АТР и QuantiFERON – GIT, у которых специфичность находится на достаточно высоком уровне.

Для уточнения влияния неспецифической патологии на результаты иммунологических тестов *in vitro* и *in vivo* при наличии изменений, связанных с аллергической и инфекционно-воспалительной патологией, мы сравнили их в двух группах: ХНЗЛ аллерг. ($n = 42$), ХНЗЛ инф.-восп. ($n = 36$). В результате анализа полученных данных показано, что положительный результат QuantiFERON – GIT+ в группе детей ХНЗЛ аллерг. без туберкулеза наблюдался у 1 пациента ((2,4%) 95% ДИ [0,06–12,5]), а в группе ХНЗЛ инф.-восп. у 3 пациентов ((8,3%) 95% ДИ [1,8–22,5]).

У 70,7% с аллергическим генезом выявлен положительный результат на пробу Манту, у детей с инфекционно-воспалительным генезом в 91,0% была положительная реакция. На пробу с АТР у детей с аллергическим генезом у 0,8% детей результат был положительный, у 1,6% детей с инфекционно-воспалительным генезом – положительный результат.

Таблица 1

Распределение пациентов по ответу на иммунологические пробы

	ТБ, $n = 93$	ТБ + ХНЗЛ, $n = 65$	ХНЗЛ, $n = 78$	χ^2	p
р. Манту +	91 (97,8%)	61 (93,8%)	64 (82%)	14,273	0,0008
АТР+	90 (96,8%)	59 (90,8%)	2 (2,6%)	191,313	0,0
QuantiFERON+	87 (93,5%)	56 (86,1%)	4 (5,1%)	162,941	0,0

Таблица 2

Чувствительность и специфичность иммунологических тестов

	Чувствительность	Чувствительность при ХНЗЛ	Специфичность
п. Манту с 2ТЕ	97,8% (95% ДИ [92,5–99,7])	93,8% (95% ДИ [84,9–98,3])	17,9% (95% ДИ [10,2–28,3])
АТР	96,8% (95% ДИ [90,9–99,3])	90,8% (95% ДИ [91,0–99,7])	97,4% (95% ДИ [91,0–99,7])
QuantiFERON- GIT	93,5% (95% ДИ [86,5–97,6])	86,1% (95% ДИ [75,3–93,5])	94,9% (95% ДИ [87,4–98,6])

Таблица 3

Результаты иммунологических тестов у детей с ХНЗЛ

	р. Манту +	АТР+	QuantiFERON- GIT+
ХНЗЛ аллерг. (n = 42)	31 (70,7%)	1 0,8%	1 (2,4%)
ХНЗЛ инф.-восп. (n = 36)	33 (91,0%)	1 1,6%	3 (8,3%)

Из таблиц мы видим, что практически у всех детей результат на пробу Манту положительный. При этом у детей достоверно отсутствует активный туберкулез, что наглядно видно по результатам на пробу АТР. Полученные результаты были обоснованием для изучения тестов *in vitro* у этой группы пациентов.

Обсуждение полученных данных

Ранее полученные данные о том, что параметры оценки диагностической ценности пробы с АТР значительно выше, чем пробы Манту с 2 ТЕ. По данным Старшиновой А.А. и соавт. [6, 7], прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов кожных проб в развитии туберкулезной инфекции составила для пробы с АТР 82,1 и 85,0% соответственно (для пробы Манту 39,7 и 15,3%). Показатели диагностической значимости пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулезной инфекции у подростков [8] составили 97,9 и 10,2% соответственно. Имеются данные о высокой частоте совпадений результатов проб с АТР и QfT [9], что, с одной стороны, подтверждает их достоверность, а с другой – свидетельствует о возможностях взаимной замены при необходимости. Впервые проведено сравнение *in vivo* и *in vitro* тестов у детей, имеющих бронхолегочную патологию. Нами установлено, что проба Манту и проба АТР обладает высокой чувствительностью как у детей с туберкулезом и сопутствующей патологией, так и без нее. Однако сомнительных результатов (6,2%) на пробу Манту и отрицательных результатов на пробу с АТР (9,2%) в группе с туберкулезом и сопутствующей патологией легких оказалось больше, чем в группе с изолированным туберкулезом, где сомнительных результатов на пробу Манту было 2,2% и отрицательных результатов на пробу с АТР 3,2%. Отсюда можно сделать вывод, что у детей с сопутствующей туберкулезу бронхолегочной патологией результаты пробы Манту имеют некоторое отличие от результатов пробы у детей с изолированным туберкулезом.

Проанализировав результаты пробы Манту в группе детей только с хроническими неспецифическими заболеваниями, но инфицированных МБТ,

мы подтвердили ранее полученные данные, что проба Манту может быть положительной в результате многих других факторов, кроме активной туберкулезной инфекции. В нашем случае оказывает влияние аллергическая или инфекционно-воспалительная патология легких, которая приводит к искажению полученных результатов иммунодиагностики и соответственно к трудностям в диагностике туберкулеза. При этом сомнительные результаты значительно чаще встречается в группе с аллергопатологией, чем с инфекционно-воспалительным процессом (73,9% против 26,1%). Достоверность результата на пробу Манту невысокая по сравнению с пробой АТР. Это подтверждает, что аллергическая и инфекционно-воспалительная патологии легких оказывают влияние на результаты пробы Манту и у этой группы имеется тенденция к измененной чувствительности к тестам, что связано с тяжелой аллергической реакцией и снижением иммунного ответа. В таком случае *in vitro* диагностика предпочтительнее, так как QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью при туберкулезном процессе, независимо от наличия ХНЗЛ.

Выводы

1. Проба Манту и проба с АТР обладает высокой чувствительностью как у детей с туберкулезом и сопутствующей бронхолегочной патологией, так и без нее. Но специфичность пробы Манту в группе ХНЗЛ + ТБ ниже, чем специфичность пробы с АТР.

2. QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью при туберкулезном процессе, независимо от наличия ХНЗЛ. Также QuantiFERON-тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью у детей инфицированных МБТ при наличии ХНЗЛ.

3. Дети с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного характера нуждаются в поэтапном обследовании с применением *in vivo* тестов и при необходимости *in vitro*. Детям с ХНЗЛ аллергического характера показано проведение теста *in vitro* уже на первом на первом этапе.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–9. [Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Tuberculosis recombinant allergen: 10-year experience of using the test in children and adolescents in the Russian Federation (data from a meta-analysis). *Pediatrics named after GN Speransky*. 2020;99(3):121–9 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129
2. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальный отчет по туберкулезу*. [World Health Organization. *Global TB Report*. (In Russ.)]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240016095-eng.pdf>
3. Marais B, Verkuyl S, Casengh M, Triasih R. Paediatric tuberculosis – new advances to close persistent gaps. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;113(Supl. 1):63–7. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.003
4. Аксенова В.А. Туберкулез органов дыхания и хронические неспецифические заболевания легких / В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.). Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика, 2011: 189–94. [Aksenova VA. *Tuberculosis of the respiratory organs and chronic nonspecific lung diseases* / In the book: Rozinova NN, Mizernitsky YuL. (ed.). *Chronic lung diseases in children*. Moscow: "Practice", 2011: 189–94 (In Russ.)].
5. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». [Order of the Ministry of Health of Russia from 29.12.2014 No. 951 "On the approval of guidelines for improving the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis" (In Russ.)].
6. Яблонский П.К., Довгальук И.Ф., Старшинова А.А., Якунова О.А. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей. *Клиническая иммунология*. 2013;15(1):37–44. [Yablonsky PK, Dovgalyuk IF, Starshinova AA, Yakunova OA. The value of modern immunological tests in the diagnosis of tuberculosis in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(1):37–44 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-37-44
7. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Довгальук И.Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(5):46–52. [Starshinova AA, Ananiev SM, Ovchinnikova YuE, Korneeva NV, Dovgalyuk IF. The results of using new-generation immunological tests in children under conditions of mass vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(5):46–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52
8. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. *Российский педиатрический журнал*. 2017;4:207–13. [Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Senchikhina OYu, Nikitina GV, Kudlay DA. Formation of risk groups for tuberculosis in various immunological methods for examining the child population. *Russian pediatric journal*. 2017;4:207–13 (In Russ.)].
9. Белушков В.В., Лозовская М.Э., Новик Г.А., Гурина О.П., Шibaкова Н.Д. Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей. *Фундаментальные исследования*. 2012;(7):34–9. [Belushkov VV, Lozovskaya ME, Novik GA, Gurina OP, Shibakova ND. The value of Diaskintest and Quantiferon test in the diagnosis of tuberculosis in children. *Fundamental research*. 2012; (7):34–39 (In Russ.)].

УДК 616-002.5-036.2(571.6)“2021”

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-30-34



Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном федеральном округе в 2021 году

С.А. Стерликов^{1,2}, В.А. Аксёнова^{1,3}, Ю.В. Михайлова², Д.А. Кучерявая²¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия³ Кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель: проанализировать эпидемическую ситуацию по туберкулезу (ТБ) в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в контексте выполнения индикаторов ведомственной целевой программы (ВЦП) «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями». **Материалы и методы.** При расчете индикаторов ВЦП использовали сведения официальных форм статистического наблюдения и официальные методики. **Результаты.** Заболеваемость ТБ в ДФО составила 51,0 на 100 000 при целевом значении 41,0. 50,7% случаев выявлена в Приморском и Хабаровском краях. Охват профилактическими осмотрами составил 72,9% при целевом значении 72,5% (выполнен). Смертность от ТБ составила 9,1 на 100 000 при целевом значении ВЦП 6,0; максимальная – в Амурской области (15,8) и Приморском крае (15,3), где было зарегистрировано 55,6% умерших. Доля лиц с диагнозом активного ТБ, установленным впервые в жизни, находящихся в учреждениях исполнения наказаний, составила 7,7% при целевом значении 7,6%. Доля впервые выявленных больных ТБ легких с положительным результатом культурального исследования составила 56,5%, что лучше целевого значения (55,5%), однако была крайне низкой в Чукотском АО (26,9%), Забайкальском крае (29,7%), Еврейской АО (31,9%). Показатель «Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ» составил 55,9% при целевом значении 57,5%. Основная проблема – недостаточная приверженность пациентов к лечению. **Заключение.** ТБ представляет серьезную проблему в ДФО. Выполнено лишь 2 из 6 целевых индикаторов ВЦП по ТБ. Наибольшее внимания требует ситуация по Приморскому краю и Амурской области, которые оказывают существенное влияние на эпидемическую ситуацию по ТБ в целом по ДФО. В первую очередь целесообразно совершенствование лабораторной диагностики ТБ, внедрение программ психосоциальной поддержки больных ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, социально значимые заболевания, Дальневосточный федеральный округ

Поступила в редакцию: 18.09.2022. Получена после доработки: 23.09.22. Принята к печати: 9.11.22

Для цитирования: Стерликов С.А., Аксёнова В.А., Михайлова Ю.В., Кучерявая Д.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном федеральном округе в 2021 году. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:30–34. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-30-34

Для корреспонденции: Стерликов Сергей Александрович – заведующий отделом эпидемиологии и мониторинга туберкулеза и ВИЧ-инфекции ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава (127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2); ORCID: 0000-0001-8173-8055; тел. +7 (495) 507-82-21; e-mail: sterlikov@list.ru

Epidemic situation of tuberculosis in the Far Eastern Federal District of Russia in 2021

S.A. Sterlikov^{1,2}, V.A. Aksyonova^{1,3}, Yu.V. Mikhailova², D.A. Kucheryavaya²¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia; ² Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia; ³ Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman of the First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To analyze the epidemic situation of tuberculosis (TB) in the Far Eastern Federal District of Russia in the context of implementation of a targeted governmental program “Prevention and control of socially significant infectious diseases.” **Materials and methods.** Performance indicators were calculated based on the information derived from official statistical forms. Conventional calculation methods were used. **Results.** The incidence of TB in the Far Eastern Federal District amounted to 51.0 per 100 thousand population under the target value of 41.0. The coverage of population with preventive TB screening comprised 72.9% under the target value of 72.5% (achieved). The mortality rate in tuberculosis patients was 9.1 per 100 thousand population under the target value of 6.0. The maximum mortality rates were recorded in the Amur Oblast (15.8) and Primorsky Krai (15.3) with 55.6% of fatal cases. The share of newly-diagnosed TB cases in prisons comprised 7.7% under the target value of 7.6%. The share of newly-diagnosed pulmonary TB cases with a culture-positive result was 56.5%, which exceeded the target value of 55.5%. However, this indicator was extremely low in the Chukotka Autonomous Okrug (26.9%), Zabaykalsky Krai (29.7%), and Jewish Autonomous Oblast (31.9%). The indicator “Effectiveness of the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis” was 55.9% under the target value of 57.5%. The main problem of achieving this indicator was associated with insufficient adherence of patients to treatment. **Conclusions.** Tuberculosis remains to be a serious problem in the Far Eastern Federal District

of Russia. Only two out of six indicators of the targeted governmental program were achieved. The epidemic situation in the Primorsky Krai and Amur Oblast requires increased attention due to their significant role in the Far Eastern Federal District as a whole. Efforts should be aimed at improving laboratory diagnostics of TB and developing programs of psychosocial support for TB patients.

Keywords: tuberculosis, socially significant diseases, Far Eastern Federal District

Received 18 September 2022. Revised 23 September 2022. Accepted 9 November 2022

For citation: Sterlikov S.A., Aksyonova V.A., Mikhailova Yu.V., Kucheryavaya D.A. Epidemic situation of tuberculosis in the Far Eastern Federal District of Russia in 2021. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:30–34. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-30-34

Corresponding author: Sergey A. Sterlikov, PhD, head of Department of Epidemiology and Monitoring of Tuberculosis and HIV Infection of the National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4-2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8173-8055; e-mail: sterlikov@list.ru

Туберкулез (ТБ) – социально значимое заболевание, представляющее опасность для окружающих [1], которому уделяется значимое место в государственной политике в сфере здравоохранения. На борьбу с ТБ направлена ведомственная целевая программа (ВЦП) «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [2], целями которой в 2021 году были:

- заболеваемость ТБ не более 41,0 на 100 000 населения;
- доля лиц с диагнозом активного ТБ, установленным впервые в жизни, находящихся в учреждениях исполнения наказаний, в общем числе больных с диагнозом активного ТБ, установленным впервые в жизни («% ФСИН») не более 7,6%;
- охват населения профилактическими осмотрами в целях выявления ТБ – не менее 72,5%;
- доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом культурального исследования на микобактерию туберкулеза («% К+») – не менее 55,5%;
- эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ) – не менее 57,5%;
- смертность от ТБ – не более 6,0 на 100 000 населения.

Развитию ДФО в современной России уделяется особое внимание [3, 4]. Однако ДФО традиционно является территорией с неблагоприятной эпидемической ситуацией по ТБ, в том числе – у детей [5, 6]. Пандемия COVID-19 серьезно влияет на систему оказания медицинской помощи, что неизменно сказывается на распространении ТБ [7].

Цель работы – проанализировать эпидемическую ситуацию ТБ в ДФО в контексте выполнения индикаторов ВЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями».

Материалы и методы

Использовали сведения форм статистического наблюдения: № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (ф. 8), С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», 30 «Сведения о медицинской организации», ФСИН-6 «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях

уголовно-исполнительной системы Российской Федерации» (ф. ФСИН-6), 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом», ВР-5МЛУ «Сведения об исходах случаев лечения туберкулеза по IV, V режиму химиотерапии».

Методики расчета показателей изложены нами ранее [8, 9].

Дополнительно рассчитывался показатель «Доля впервые выявленных больных ТБ, выявленных в СИЗО» – как процентное отношение больных ТБ, выявленных в СИЗО (ф. ФСИН-6) к общему числу впервые выявленных больных ТБ (ф. 8).

Рассчитывали экстенсивные и интенсивные показатели, их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом Фишера, статистическую значимость различий (критический уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты

Сопоставление показателей заболеваемости ТБ и целевых значений ВЦП показано на рис. 1.

В целом по ДФО показатель заболеваемости ТБ снизился с 2019 г. (начало мониторинга ВЦП) по настоящее время на 23,3%.

Охват населения осмотрами на ТБ представлен на рис. 2.

Именно в ходе анализа охвата населения профилактическими осмотрами сильно проявилось влияние пандемии COVID-19: он составлял в 2019 г. 77,9%, 2020 г. – 64,2%, 2021 г. – 72,9%.

85,5% умерших от ТБ относились к постоянному населению. В Амурской области доля постоянного населения среди умерших от ТБ составила 99,2%; все пациенты состояли на диспансерном наблюдении. 20,2% от общего числа умерших состояли на диспансерном наблюдении менее одного года. У 20% умерших от ТБ возбудитель не был выделен; наиболее велика доля таких умерших от ТБ в Приморском крае (28,0%).

Величина показателя «% ФСИН» представлена на рис. 4.

При этом доля впервые выявленных больных, выявленных в СИЗО, составила в целом по РФ 4,1%, ДФО – 4,8%, Республика Бурятия – 3,4%, Республика Саха (Якутия) – 3,4%, Забайкальском крае – 5,6%, Камчатском крае – 3,1%, Приморском крае – 5,4%, Хабаровском крае – 5,3%, Амурской области – 9,3%, Магаданской области – 0,9%, Сахалинской области – 1,3%, Еврейской

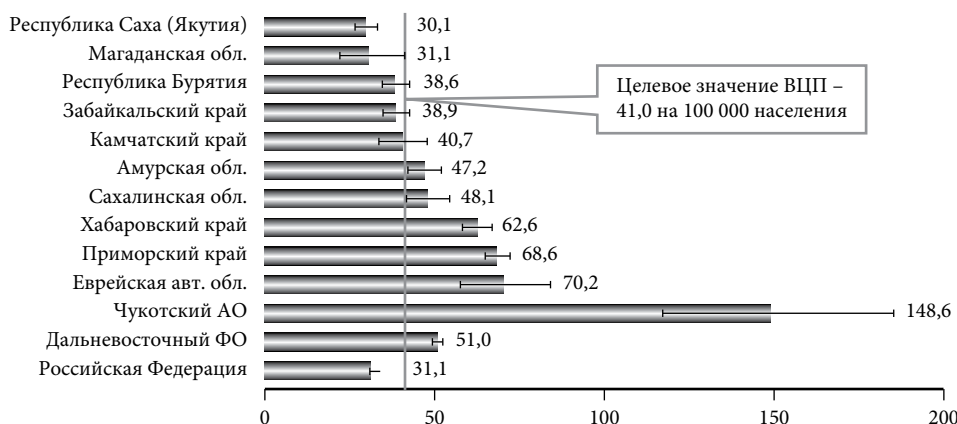


Рис. 1. Заболеваемость ТБ в субъектах ДФО в 2021 г., ф. № 8, на 100 000 населения. Горизонтальные полосы – границы 95% ДИ показателя

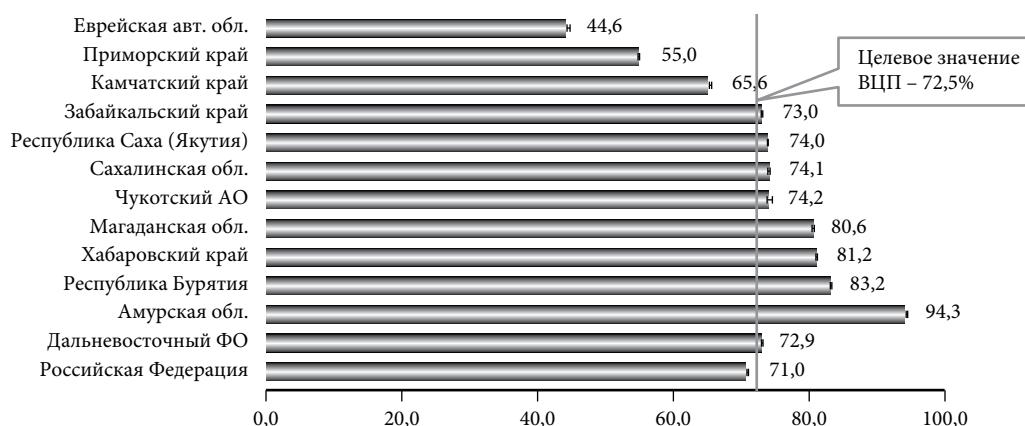


Рис. 2. Охват населения ДФО профилактическими осмотрами с целью выявления ТБ в 2021 г., ф. № 30, на 100 среднегодовых жителей

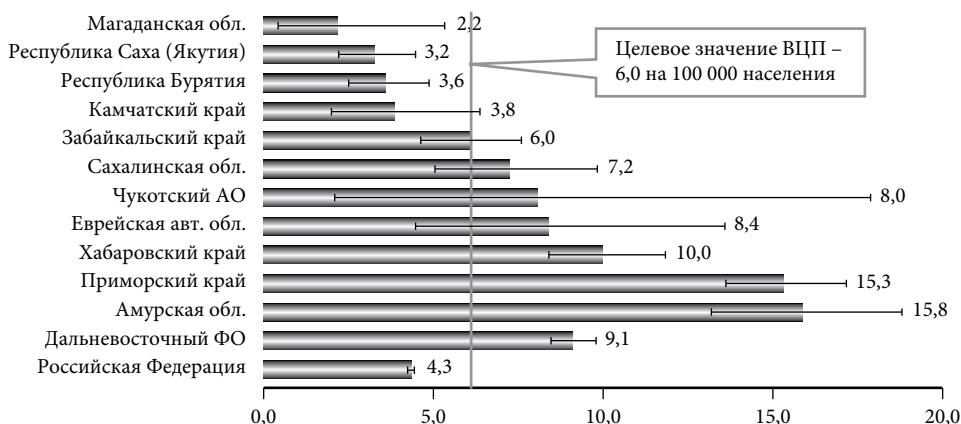


Рис. 3. Смертность от ТБ в субъектах ДФО в 2021 г., ф. № 8, на 100 000 населения в 2021 г.

АО – 6,4%. В Чукотском АО следственный изолятор и учреждения ФСИН отсутствуют.

Следует отметить, что в четырех субъектах данный индикатор выполнен не был, а в двух из них он не отличался статистически значимо от целевых значений ВЦП (Забайкальский край – $p = 0,7$, Еврейская АО – $p = 0,2$).

Величина показателя «%К+» представлена на рис. 5.

В 5 субъектах из 11 индикатор не достиг целевых значений ВЦП, однако в Магаданской области он статистически значимо не отличался ($p = 0,4$).

Величина показателя «Эффективность лечения больных ТБ с МЛУ» представлена на рис. 6.

Обсуждение полученных данных

Целевое значение показателя заболеваемости ТБ в ДФО не выполнено, однако оно достигнуто в 5 из 11 субъектов. Не выполнялось оно и в предыдущие годы: в 2019 г. – 65,5 при целевом значении 45,0; в 2020 г. – 53,7 при целевом значении 43,0 [2, 8]. Наиболее высока заболеваемость ТБ в Чукотском АО, однако в нем было выявлено лишь 1,8% больных ТБ. Половина от общего числа больных ТБ выявлена в Приморском и Хабаровском краях; именно здесь требуется акцент на совершенствовании

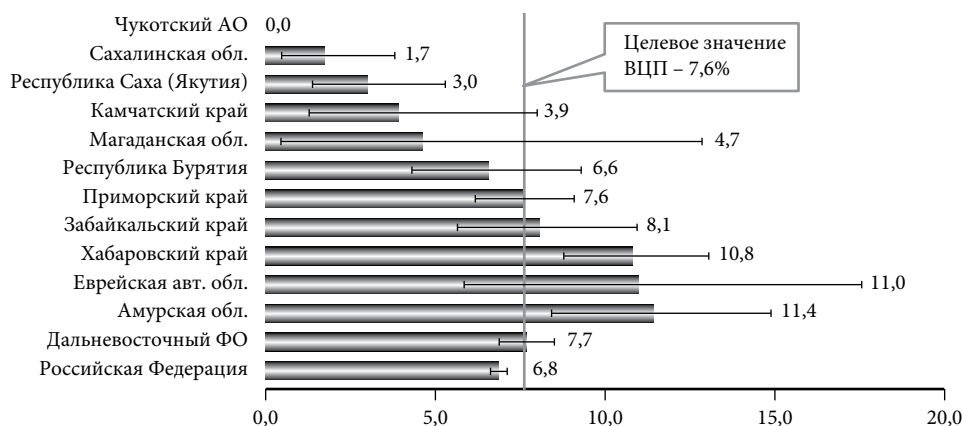


Рис. 4. Показатель «% ФСИН», 2021 г.

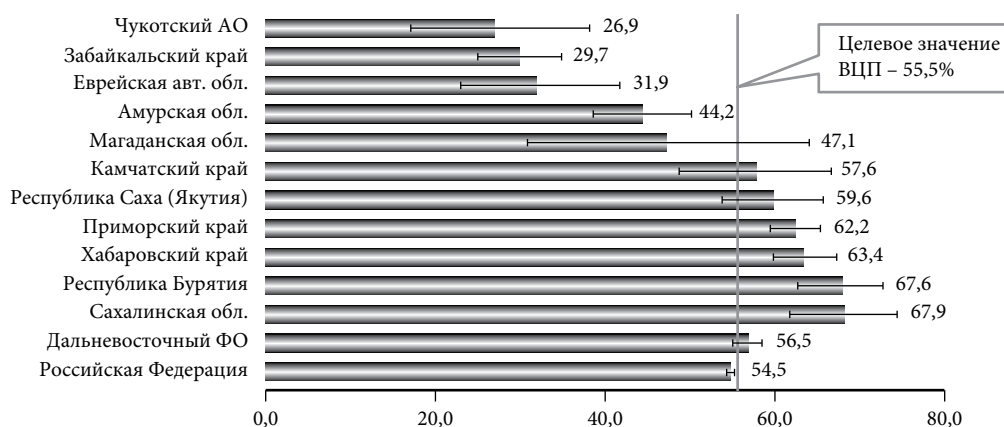


Рис. 5. Величина показателя «%K+» в 2021 г.

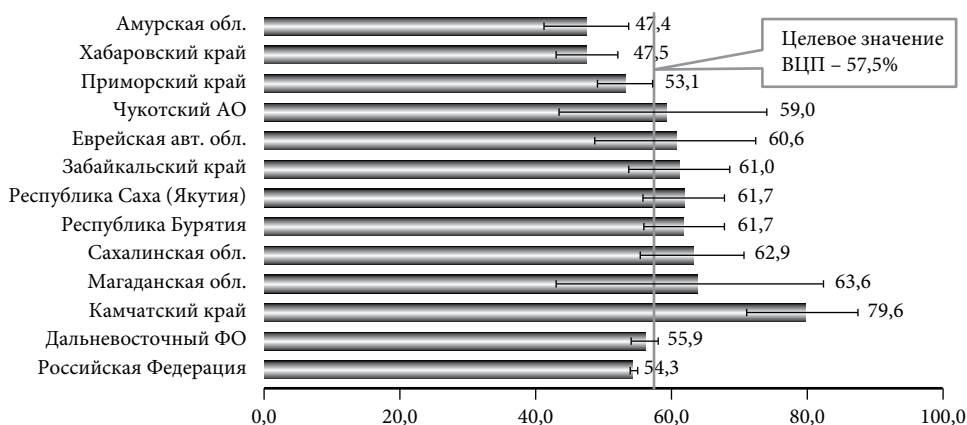


Рис. 6. Эффективность лечения больных ТБ с МЛУ в 2021 г.

противотуберкулезных мероприятий и повышении уровня жизни населения. Наиболее напряженная эпидемическая ситуация по ТБ отмечается в Приморском крае и Еврейской АО – высокая заболеваемость сопровождается небольшим охватом населения профилактическими осмотрами и высокой смертностью от ТБ. Вместе с тем в ДФО отмечается быстрая позитивная динамика показателя заболеваемости – за период с 2019 по 2021 г. он снизился на 23,5%, в то время как в целевое значение ВЦП снизилось с 45,0 до 41,0 – на 8,9%.

Охват населения ДФО профилактическими осмотрами на ТБ, несмотря на продолжающуюся пандемию

COVID-19, был высоким и составил 72,9%. Это соответствует выполнению целевых значений ВЦП.

Показатель смертности от ТБ в ДФО превышает целевые значения ВЦП, однако с 2019 по 2021 г. он снизился с 10,2 до 9,1 на 100 000 населения [8] – на 11,4% ($p = 0,02$); это выше темпа снижения целевых значений ВЦП – с 6,3 до 6,0 на 100 000 населения [2] – на 4,8%. Более половины умерших от ТБ (55,6%) было зарегистрировано в Амурской области и Приморском крае; они должны стать приоритетными для мероприятий по снижению смертности от ТБ.

При оценке показателя «% ФСИН» следует учесть неравномерность наполнения субъектов

пенитенциарными учреждениями. Более информативным для оценки эпидемической ситуации по ТБ среди социально уязвимых слоев населения может быть доля больных ТБ, выявленных в СИЗО среди всех впервые выявленных больных ТБ. Наиболее велика она была в Амурской области (9,3%) и Еврейской АО (6,4%). Высокий охват профилактическими осмотрами на ТБ населения Амурской области вызывает сомнение в его качестве – существенная часть социально уязвимых была выявлена не в гражданском здравоохранении, а в СИЗО. В Еврейской АО такое противоречие отсутствует – охват профилактическими осмотрами населения на ТБ там тоже мал (44,6%).

Низкое значение показателя «% К+» в Чукотском АО, Забайкальском крае и Еврейской АО свидетельствует о серьезных проблемах качества микробиологической диагностики ТБ. Требуется экспертная поддержка этих направлений специалистами по лабораторной диагностике.

В большинстве субъектов ДФО индикатор «Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ» был выполнен, однако в целом по ДФО он ниже целевых значений ВЦП. Наименьшая его величина – в Амурской области, где он снижался преимущественно из-за исхода «неэффективный курс химиотерапии». Учитывая недостаточное культуральное подтверждение диагноза в этом же субъекте, можно предполагать, что данный исход связан с дефектами микробиологической диагностики ТБ, хотя также возможен и недостаточный контроль лечения при низкой приверженности к нему. В Хабаровском и Приморском краях снижение индикатора связано с высокой долей больных ТБ, прервавших курс химиотерапии. Целесообразно внедрение программ социальной поддержки больных ТБ.

Заключение

ТБ по-прежнему представляет серьезную проблему для ДФО. Достигнуто 2 из 6 целевых значений ВЦП по ТБ. Наибольшего внимания требует ситуация по Приморскому краю и Амурской области, оказывающих существенное влияние на эпидемическую ситуацию по ТБ в ДФО. Приоритетным является совершенствование лабораторной диагностики ТБ, внедрение программ психосоциальной поддержки больных ТБ.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – КДА

Сбор и обработка материала – КДА, ССА

Статистическая обработка – ССА

Написание текста – ССА, АВА, МЮВ

Редактирование – АВА, МЮВ

Литература / References

1. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715. URL: <https://base.garant.ru/12137881/> (дата обращения: 13.07.2022). [On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others: Decree of the Government of the Russian Federation No. 715 of December 1, 2004. (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/12137881/> (accessed 13.07.2022).]
2. Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: Приказ Минздрава России от 05.04.2019 г. № 199. [On approval of the departmental target program «Prevention and control of socially significant infectious diseases»: Order of the Ministry of Health of Russia dated April 5, 2019 No. 199. (In Russ.).]
3. О территориях опережающего социально-экономического развития в Российской Федерации: Федеральный закон от 24.12.2014 № 473-ФЗ [On Territories of Advanced Socio-Economic Development in the Russian Federation: Federal Law No. 473-FZ of December 24, 2014 (In Russ.).]
4. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Социально-экономическое развитие Дальневосточного федерального округа». Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 308 [On the approval of the state program of the Russian Federation “Socio-economic development of the Far Eastern Federal District”. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 308 dated 15.04.2014 (In Russ.).]
5. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15–24. [Nechaeva OB. The epidemiological situation of tuberculosis in Russia. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(8):15–24 (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24]
6. Нечаева О.Б. Туберкулез у детей в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(11):12–20 [Nechaeva OB. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020;98(11):12–20 (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20]
7. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор). *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2020;1(1):5–8 [Esipov AV, Alekhovich AV, Abushinov VV. COVID-19: First experience in providing medical care and possible solutions to problematic issues (review). *Hospital medicine: science and practice*. 2020;1(1):5–8 (In Russ.).]
8. Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Дергачёв А.В., Пономарёв С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы). М.: РИО «ЦНИИОИЗ», 2021 [Nechayeva OB, Son IM, Gordina AV, Sterlikov SA, Kucheryavaya DA, Dergachëv AV, Ponomarëv SB. Resources and activities of anti-tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2019–2020 (statistical materials). Moscow: RIO «TSNIIOIZ», 2021 (In Russ.).]
9. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Сон И.М., Пономарёв С.Б., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Саенко С.С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021 [Sterlikov SA, Nechaeva OB, Son IM, Ponomarëv SB, Kucheryavaya DA, Obukhova OV, Sayenko SS. Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2019–2020 Analytical review of the main indicators and statistical materials. Moscow: RIO TSNIIOIZ, 2021 (In Russ.).]

УДК 614.314.144(571.6)“2005–2020”

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-35-42



Характеристика заболеваемости работающего населения в Дальневосточном федеральном округе за 2005–2020 гг.

А.А. Важенина¹, А.С. Шастин², Л.В. Транковская¹, Е.Б. Анищенко¹, И.Л. Иванова¹, В.Г. Газимова², Т.М. Цепилова², А.А. Шепарев¹, В.К. Ковальчук¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

Цель исследования: изучить показатели и региональные особенности заболеваемости с временной утратой трудоспособности в субъектах Российской Федерации, входящих в состав Дальневосточного федерального округа (ДФО). **Материалы и методы.** Выполнено описательное эпидемиологическое исследование на основе ретроспективных данных о заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) работающего населения ДФО, включая все субъекты региона по состоянию на 1 января 2021 года. Объект исследования – единая межведомственная информационно-статистическая система; предмет исследования – показатели временной нетрудоспособности (ВН): число случаев ВН на 100 работающих и число дней ВН на 100 работающих за период наблюдения с 2005 по 2020 г. Применены методы дескриптивной статистики, дифференцированно рассчитаны среднескользящие показатели за 2005–2014 и 2015–2019 гг. в связи принятием приказа Росстата № 723 от 25 декабря 2014 г. **Результаты.** Выявлено, что среднескользящие значения изученных показателей ЗВУТ в большинстве субъектов ДФО в целом статистически значимо выше чем в среднем по РФ, с преобладанием более высоких значений показателей в период 2005–2014 гг. по сравнению с 2015–2019 гг., при этом показатели ЗВУТ в 2015–2019 гг. носили более однородный характер. Показатели ЗВУТ за 2020 г. в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 были статистически выше данных за 2015–2019 гг. **Заключение.** С учетом специфики технологического процесса основных экономических отраслей макрорегиона (вахтовый метод работы, сезонные работы), отсутствия развитой социально-бытовой, дорожно-транспортной, инженерной инфраструктуры представляется значимым изучение данных о временной нетрудоспособности работающего населения ДФО, включая контингенты внутренней трудовой миграции. Результаты оценки ЗВУТ работающего населения ДФО, полученные на данном этапе, могут быть использованы для обоснования и оптимизации мер профилактики, направленных на здоровьесбережение дальневосточников.

Ключевые слова: трудоспособное население, состояние здоровья, заболеваемость с временной утратой трудоспособности

Поступила в редакцию 02.09.22. Получена после доработки 14.11.22. Принята к печати 21.11.22

Для цитирования: Важенина А.А., Шастин А.С., Транковская Л.В., Анищенко Е.Б., Иванова И.Л., Газимова В.Г., Цепилова Т.М., Шепарев А.А., Ковальчук В.К. Характеристика заболеваемости работающего населения в Дальневосточном федеральном округе за 2005–2020 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:35–42. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-35-42

Для корреспонденции: Важенина Антонина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-5584-4900; e-mail: antonina2179@mail.ru

Morbidity of the working population in the Far Eastern Federal District in 2005–2020

A.A. Vazhenina¹, A.S. Shastin², L.V. Trankovskaya¹, E.B. Anishchenko¹, I.L. Ivanova¹, V.G. Gazimova², T.M. Tsepilova², A.A. Sheparev¹, V.K. Kovalchuk¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

Aim. To study the indicators and regional specifics of morbidity associated with temporary disability in the Subjects of the Far Eastern Federal District (FEFD) of Russia. **Materials and methods.** A descriptive epidemiological study was performed based on retrospective data on the morbidity associated with temporary disability of the working population in FEFD as of January 01, 2021. A unified inter-agency information and statistical system was used to study the indicators of temporary disability (TD), including the number of TD cases per 100 employees and the number of TD days per 100 employees during 2005–2020. The methods of descriptive statistics were applied to differentially calculate the average annual indicators for the periods of 2005–2014 and 2015–2019 due to the adoption of the Rosstat order No. 723 dated December 25, 2014. **Results.** The average long-term value of the indicators of morbidity associated with temporary disability in most FEFD subjects was found to be statistically significantly higher than that in the entire Russian Federation, with higher values observed in 2005–2014 compared to 2015–2019. The indicators of morbidity associated with temporary disability demonstrated a more stable trend during 2015–2019. The indicators for 2020 were statistically higher than for 2015–2019, largely due to the COVID-19 pandemics. **Conclusions.** In view of the specific nature of the main economic sectors in FEFD (shift and seasonal work), as well as the lack of

a developed social, road transport, and engineering infrastructure, data on temporary disability of the working population (including migrants) should be continuously monitored. The results obtained at this research stage can be used to develop optimal measures aimed at protecting the health of people living in the Far East of Russia.

Keywords: *able-bodied population, health status, morbidity associated with temporary disability*

Received 2 September 2022. Revised 14 November 2022. Accepted 21 November 2022

For citation: Vazhenina A.A., Shastin A.S., Trankovskaya L.V., Anishchenko E.B., Ivanova I.L., Gazimova V.G., Tsepilova T.M., Sheparev A.A., Kovalchuk V.K. Morbidity of the working population in the Far Eastern Federal District in 2005–2020. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:35–42. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-35-42

Corresponding author: Vazhenina Antonina A., PhD, Associate Professor of the Department of hygiene of Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-5584-4900; e-mail: antonina2179@mail.ru

Сохранение здоровья работающего населения относится к числу ведущих направлений государственной политики. Внимание уделяется укреплению и повышению уровня здоровья, продлению профессионального долголетия и увеличению численности лиц трудоспособного возраста, в том числе пожилых работников, во всех субъектах Российской Федерации (РФ), включая Дальневосточный федеральный округ (ДФО) [1, 2].

К конкурентным преимуществам Дальнего Востока России относятся экономико-географическое положение в непосредственной близости к крупнейшему в мире и быстро растущему рынку Азиатско-Тихоокеанского региона, ключевое расположение в транспортном коридоре между Азией и Европой, наличие значительных запасов природных ресурсов, которые могут стать базой для создания новых масштабных производств. В число ведущих отраслей народного хозяйства субъектов ДФО входят рыбодобывающая и рыбоперерабатывающая отрасль, добыча и переработка полезных ископаемых, лесозаготовка и лесопереработка, зерновое земледелие и мясомолочное животноводство, звероводство. Отличительной чертой технологического процесса основных экономических отраслей ДФО является вахтовый метод работы (рыбодобывающая и рыбоперерабатывающая отрасль, добыча и переработка полезных ископаемых, лесозаготовка и лесопереработка), а также сезонные работы с пребыванием на полевых станах, в стойбищах (зерновое земледелие и мясомолочное животноводство, звероводство) вдали от мест постоянного проживания с отсутствием развитой социально-бытовой, дорожно-транспортной, инженерной и телекоммуникационной инфраструктуры [3, 4].

Вместе с тем территория ДФО характеризуется сложным рельефом и суровостью климата в большинстве субъектов макрорегиона. Несмотря на то что ДФО занимает практически 41% площади всей страны, он считается самым слабозаселенным федеральным округом. По данным Росстата (на 01.01.2021), численность населения региона составляет 8124 тыс. человек, численность трудоспособного населения – 4680,1 тыс. человек, плотность населения – 1,2 чел./км², большая часть населения проживает в городах – 72,9% жителей. Исследования, посвященные изучению динамики естественного движения населения, свидетельствуют об отрицательной тенденции снижения рождаемости и высоких уровнях смертности, процессах депопуляции, обусловленных

в том числе и активным миграционным оттоком населения. В значительной степени этому способствуют сохраняющаяся нестабильная экономическая ситуация, прежде всего в сельских поселениях; на отдельных территориях – сворачивание рабочих мест. Вышеперечисленное обосновывает необходимость включения в перечень задач по развитию ДФО как обеспечение активного притока населения, так и здоровьесбережение дальневосточников, в первую очередь работающих [3–8].

Специфика основных видов экономической деятельности субъектов ДФО предопределяет особенности формирования образа жизни и оказывает влияние на состояние здоровья работников ДФО. Объективным критерием, отражающим состояние здоровья трудовых контингентов, является заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ), результаты изучения которой составляют базис для формирования информационного фонда социально-гигиенического мониторинга в части анализа заболеваемости в связи с воздействием факторов рабочей среды и трудового процесса [9–12]. Исследование многолетней динамики ЗВУТ служит обоснованием для разработки мер целевой профилактики структурами мониторинга и контроля за здоровьем населения, а также принятия административно-управленческих решений в субъектах макрорегиона. Изложенное определило актуальность и цель настоящей работы.

Цель исследования: изучить показатели и региональные особенности заболеваемости с временной утратой трудоспособности в субъектах Российской Федерации, входящих в состав Дальневосточного федерального округа.

Материалы и методы

Выполнено описательное эпидемиологическое исследование на основе ретроспективных данных о ЗВУТ населения ДФО. Объект исследования – Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Предмет исследования – показатели раздела 15.12 ЕМИСС: «Число случаев временной нетрудоспособности (ВН) на 100 работающих», «Число дней ВН на 100 работающих» за 2005–2020 годы.

Исследованию подлежали показатели всех субъектов РФ. Для целей исследования принят состав субъектов, включенных в состав ДФО по состоянию на 1 января 2021 года.

При проведении исследования использованы методы описательной и аналитической статистики. Расчет показателя «Средняя длительность одного случая временной нетрудоспособности» выполнен авторами самостоятельно. Использованы методы описательной статистики. Рассчитаны среднелетние показатели за 2005–2014 и 2015–2019 гг. (СМ), медианные значения (Me), 25 и 75 перцентили [Q25; Q75] и коэффициент вариации (Kv). Проверка нормальности распределения проведена с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку некоторые переменные имеют ненормальное распределение, применены непараметрические методы анализа. Для оценки различий показателей использован критерий Манна – Уитни (непараметрический аналог *t*-критерия Стьюдента в случае сравнения двух независимых групп). Проведена сравнительная оценка уровня заболеваемости в 2020 году относительно показателей 2015–2019 гг. (*p*) (с помощью одновыборочного *t*-критерия). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Проведено ранжирование субъектов РФ по показателям ЗВУТ для установления территорий с максимальными и минимальными уровнями. Расчет показателей, ранжирование и статистический анализ данных выполнены с использованием MS Excel и программного продукта Statistica 10.

В связи с принятием приказа Федеральной службы государственной статистики от 25 декабря 2014 г. № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения» (далее – приказ Росстата № 723) выполнен анализ показателей для временных периодов с 2005 по 2014 и с 2015 по 2019 г. в целом по РФ и всем субъектам ДФО.

Определено изменение показателей ЗВУТ 2020 года относительно медианных значений (М) анализируемых показателей 2015–2019 гг. Субъекты ДФО ранжированы по уровню изменения значений показателей, по уровню заболеваемости.

Результаты исследования

Общие показатели заболеваемости ЗВУТ в целом по Российской Федерации и субъектам в составе ДФО за 2005–2014 и 2015–2019 годы, а также результаты оценки различий показателей за период 2015–2019 гг. относительно 2005–2014 гг. представлены в таблице 1.

В большинстве регионов округа в 2005–2014 годах отмечается тенденция к более высоким значениям исследуемых показателей, частично сменившая направление в отдельных регионах в период 2015–2019 гг.

Медианные значения ЗВУТ различных субъектов отличаются в 1,8 (2005–2014 гг.) и 1,7 (2015–2019 гг.) раза по числу случаев ВН на 100 работающих и в 1,8 раза по числу дней ВН (в оба периода).

Максимальные медианные значения средней длительности одного случая ВН превышали минимальные на 22,5% в 2005–2014 гг. и на 26,1% в 2015–2019 гг.

Ранжирование субъектов РФ по уровню показателей также свидетельствует о существенных отличиях показателей ЗВУТ в регионах ДФО.

В исследуемый период Еврейская АО стабильно входила в первую десятку субъектов РФ с самыми высокими показателями ЗВУТ как по числу случаев временной нетрудоспособности (ВН) на 100 работающих (1–3-е место в 2005–2012 гг., 9–10-е место в 2014, 2015, 2019, 2020 гг.), так и по числу дней ВН на 100 работающих (1–3-е место в 2005–2018 гг., 4-е место в 2019 г.). Также по числу случаев ВН в эту десятку регионов в разные годы входили Камчатский край (2005 г.) и Чукотский АО (2005, 2006 гг.), по числу дней ВН – Камчатский край (2005–2010, 2014 гг.), Магаданская область (2005, 2008, 2009 гг.), Сахалинская область (2005 г.).

В число 10 субъектов РФ с минимальными показателями ЗВУТ по числу случаев ВН на 100 работающих в разные годы входили Забайкальский край (2005–2008, 2015–2017 гг.), Республика Бурятия (2020 г.), Приморский край (2006, 2013–2019 гг.), Хабаровский край (2009, 2015–2018 гг.), Амурская область (2017–2019 гг.); по числу дней ВН – Забайкальский край (2005–2007, 2014–2016 гг.), Амурская область (2016–2018 гг.), Чукотский АО (2019 г.).

Во всех субъектах округа установлены статистически значимые отличия показателей 2015–2019 гг. от уровня показателей 2005–2014 гг. по числу случаев и дней ВН на 100 работающих. Статистически значимого различия средней длительности одного случая ВН не выявлено только в Республике Саха (Якутия) и Камчатском крае.

При автономном исследовании периодов 2005–2014 гг. и 2015–2019 гг. установлено, что основные показатели ЗВУТ в каждом из периодов во всех субъектах округа имеют незначительные отклонения вариант от среднего показателя ($K_v < 20\%$). В большинстве регионов в 2015–2019 гг. эти показатели носят более однородный характер.

При исследовании показателей ЗВУТ в целом за период 2005–2019 гг. установлено, что по числу случаев ВН на 100 работающих лишь три субъекта (Республики Бурятия и Саха (Якутия), Забайкальский край) имели незначительные отклонения вариант от среднего показателя ($K_v < 20\%$) (табл. 2). В остальных субъектах округа выявлена выраженная вариабельность ($30\% > K_v \geq 20\%$). По числу дней ВН в целом за период 2005–2019 гг. выражена вариабельность показателей в Чукотском АО, Амурской области, Камчатском крае. При формально незначительных отклонениях вариант от среднего показателя в большинстве субъектов ДФО отмечается тенденция к существенной вариабельности показателей (Республика Саха (Якутия) – K_v 18,3%, Забайкальский край – K_v 15,3%, Приморский край – K_v 17,4%, Хабаровский край – K_v 17,6%, Магаданская

Таблица 1

Медианные показатели временной нетрудоспособности в Российской Федерации и субъектах
Дальневосточного федерального округа в 2005–2014 и 2015–2019 гг.

Территория	Me (Q25; Q75) 2005–2014 гг.	Kv (%)	Me (Q25; Q75) 2015–2019 гг.	Kv (%)	p-значение
Число случаев ВН на 100 работающих					
РФ	61,0 [57,2; 62,6]	5,2	43,6 [43,3; 43,9]	1,2	0,002
Республика Бурятия	63,2 [62,3; 65,7]	4,7	48,3 [47,0; 48,7]	2,4	0,002
Республика Саха (Якутия)	66,0 [61,4; 68,8]	7,0	45,5 [43,0; 46,3]	6,0	0,002
Забайкальский край	50,3 [48,7; 53,0]	7,1	34,5 [34,0; 35,1]	2,8	0,002
Камчатский край	77,8 [62,1; 81,3]	13,8	45,2 [42,0; 45,5]	8,1	0,002
Приморский край	51,7 [48,0; 54,6]	9,8	31,3 [29,4; 31,6]	4,3	0,002
Хабаровский край	54,6 [50,8; 58,3]	9,6	34,8 [34,3; 35,1]	1,5	0,002
Амурская область	59,0 [53,1; 60,1]	8,0	33,6 [32,9; 34,5]	6,9	0,002
Магаданская область	70,1 [58,4; 74,1]	12,3	38,9 [36,8; 42,4]	10,6	0,002
Сахалинская область	64,9 [52,6; 68,1]	14,0	39,2 [38,9; 42,1]	5,4	0,002
Еврейская АО	88,3 [81,4; 90,6]	9,7	54,3 [54,3; 55,0]	6,5	0,002
Чукотский АО	70,8 [67,8; 80,2]	13,9	37,0 [35,9; 40,0]	13,3	0,002
Число дней ВН на 100 работающих					
РФ	802,3 [736,7; 810,8]	5,9	584,4 [583,8; 592,9]	1,1	0,002
Республика Бурятия	785,4 [775,2; 795,3]	3,7	641,6 [641,5; 644,6]	3,0	0,002
Республика Саха (Якутия)	935,2 [826,5; 945,9]	8,7	636,6 [598,7; 651,8]	8,1	0,002
Забайкальский край	664,3 [643,6; 696,6]	7,9	501,7 [470,7; 510,0]	4,7	0,002
Камчатский край	1107,4 [897,2; 1152,1]	13,9	617,6 [594,8; 618,9]	7,3	0,002
Приморский край	762,2 [701,9; 780,6]	9,2	515,6 [512,2; 527,8]	3,1	0,002
Хабаровский край	790,9 [706,4; 823,6]	9,2	532,5 [531,5; 544,3]	2,6	0,002
Амурская область	812,5 [742,8; 838,2]	9,9	497,1 [489,2; 499,7]	4,0	0,002
Магаданская область	999,2 [901,6; 1032,3]	10,4	636,8 [636,3; 687,7]	6,9	0,002
Сахалинская область	954,6 [766,4; 990,6]	14,2	634,5 [623,4; 661,7]	4,6	0,002
Еврейская АО	1218,7 [1126,1; 1247,1]	8,4	898,0 [867,5; 930,9]	5,4	0,002
Чукотский АО	884,0 [818,2; 929,9]	13,7	527,9 [484,7; 532,6]	15,1	0,003
Средняя длительность 1 случая ВН					
РФ	13,0 [12,9; 13,1]	2,3	13,5 [13,4; 13,5]	0,8	0,014
Республика Бурятия	12,3 [12,1; 12,4]	2,6	13,4 [13,3; 13,7]	2,4	0,002
Республика Саха (Якутия)	14,1 [13,4; 14,1]	2,9	14,0 [13,9; 14,0]	2,4	0,903
Забайкальский край	13,1 [12,6; 13,5]	3,7	14,2 [13,8; 14,5]	2,8	0,002
Камчатский край	14,1 [13,9; 14,5]	4,1	14,2 [13,7; 14,4]	3,0	0,540
Приморский край	14,6 [14,5; 14,7]	1,6	16,9 [16,5; 17,0]	2,7	0,002
Хабаровский край	14,2 [13,9; 14,3]	2,2	15,5 [15,1; 15,5]	1,7	0,002
Амурская область	13,6 [13,2; 14,0]	3,5	14,8 [14,2; 15,2]	3,6	0,005
Магаданская область	14,2 [13,9; 14,4]	4,6	16,4 [16,2; 17,3]	4,0	0,003
Сахалинская область	14,7 [14,6; 14,8]	1,4	16,1 [15,9; 16,2]	2,0	0,002
Еврейская АО	13,9 [13,6; 14,0]	3,5	16,7 [16,5; 17,1]	3,8	0,002
Чукотский АО	12,0 [11,6; 12,4]	4,8	13,5 [13,3; 13,8]	3,7	0,005

область – Kv 19,6%, Сахалинская область – Kv 19,5%, Еврейская АО – Kv 14,3%). Для показателей средней длительности одного случая ВН во всех субъектах округа характерны незначительные отклонения варианта от среднего показателя.

Результаты оценки изменения показателей ЗВУТ в отдельные интервалы исследуемого периода представлены в таблице 2.

Во всех субъектах ДФО в 2019 году отмечается значительное снижение уровня ЗВУТ по числу случаев

Таблица 2

*Динамика показателей временной нетрудоспособности в Российской Федерации и субъектах
Дальневосточного федерального округа в 2005–2019 гг.*

Территория	2005	2019	К _v (2005–2019 гг.)	Снижение уровня 2019 г. к 2005 г. (%)	Снижение уровня 2014 г. к 2005 г. (%)	Снижение уровня 2015 г. к 2014 г. (%)	Снижение уровня 2019 г. к 2015 г. (%)
Число случаев ВН на 100 работающих							
РФ	61,6	43	14,8	-30,2	-11,0	-20,4	-1,4
Республика Бурятия	57,9	48,7	13,0	-15,9	8,8	-23,3	0,8
Республика Саха (Якутия)	69,0	40,2	17,7	-41,7	-18,4	-17,8	-13,2
Забайкальский край	48,4	36,3	18,2	-25,0	-1,7	-28,6	6,8
Камчатский край	86,4	38,3	25,6	-55,7	-33,4	-17,9	-18,9
Приморский край	53,8	29,4	23,0	-45,4	-22,9	-23,9	-7,0
Хабаровский край	58,3	35,3	20,8	-39,5	-23,0	-23,6	2,9
Амурская область	62,5	32,9	23,3	-47,4	-20,8	-23,6	-13,0
Магаданская область	75,0	34,2	25,7	-54,4	-26,5	-19,2	-23,1
Сахалинская область	74,5	37,8	22,4	-49,3	-34,4	-19,8	-3,6
Еврейская АО	90,5	55,0	21,5	-39,2	-23,5	-17,5	-3,7
Чукотский АО	82,0	31,2	29,5	-62,0	-38,2	-11,6	-30,4
Число дней ВН на 100 работающих							
РФ	810,8	579,2	13,8	-28,6	-14,0	-14,9	-2,3
Республика Бурятия	724,9	677,4	9,1	-6,6	6,9	-17,2	5,6
Республика Саха (Якутия)	973,5	541,9	18,3	-44,3	-22,3	-11,8	-18,8
Забайкальский край	653,7	515,5	15,3	-21,1	-11,9	-19,3	10,9
Камчатский край	1249,6	556,6	26,1	-55,5	-28,2	-24,2	-18,1
Приморский край	780,6	496,3	17,4	-36,4	-22,0	-11,7	-7,8
Хабаровский край	823,9	547,7	17,6	-33,5	-21,5	-17,6	2,9
Амурская область	843,4	499,7	21,2	-40,8	-24,7	-16,2	-6,1
Магаданская область	1032,3	593,6	19,6	-42,5	-23,7	-10,3	-15,9
Сахалинская область	1094,0	607,2	19,5	-44,5	-33,7	-14,0	-2,6
Еврейская АО	1226,5	867,5	14,3	-29,3	-17,4	-6,1	-8,9
Чукотский АО	984,6	403,5	25,8	-59,0	-39,6	3,6	-34,5

и числу дней ВН на 100 работающих по отношению к 2005 году (на 15,9–62,0% по числу случаев ВН на 100 работающих и на 6,6–59,0% – по числу дней ВН).

В ряде регионов темп снижения за 2015 год превысил общий объем снижения за предыдущее десятилетие. Исключение составляет Чукотский АО, где на фоне существенного снижения в 2005–2014 гг. в 2015 году зарегистрировано самое незначительное снижение по числу случаев ВН и рост по числу дней ВН на 100 работающих с последующим снижением показателей в 2015–2019 гг.

В 2020 году в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 уровень ЗВУТ вырос в целом по Российской Федерации [13]. Ввиду наличия статистически значимых различий показателей ЗВУТ в периоды 2005–2014 и 2015–2019 гг. сравнение показателей 2020 года осуществлялось относительно среднескользящих значений за 2015–2019 гг. Данные об изменениях уровня ЗВУТ и оценке

различия показателей по субъектам ДФО представлены в таблице 3.

В большинстве субъектов округа в 2020 году вырос уровень показателей ЗВУТ относительно среднескользящих значений за 2015–2019 гг. Исключение составили Республика Саха (Якутия), где уровень ЗВУТ снизился по всем исследуемым показателям, а также Камчатский край (снижение по числу случаев ВН на 100 работающих) и Чукотский АО (снижение средней длительности одного случая ВН). Указанные регионы вошли в немногочисленную группу субъектов РФ, где в 2020 году отмечено снижение показателей ЗВУТ: пять субъектов по числу случаев ВН на 100 работающих, три субъекта по числу дней ВН на 100 работающих, шесть субъектов по средней длительности одного случая ВН [14]. В четырех субъектах не выявлено статистически значимого различия по показателю «Средняя длительность одного случая ВН» (Республика Саха (Якутия), Приморский край, Магаданская область, Еврейская АО).

Таблица 3

Показатели временной нетрудоспособности в Российской Федерации и субъектах Дальневосточного федерального округа в 2020 г.

Территория	СМ 2015–2019 гг.	2020 г.	Рост 2020 к СМУ 2015–2019 (%)	p-значение
Число случаев ВН на 100 работающих				
РФ	43,6	52,9	21,3	< 0,001
Республика Бурятия	47,9	67,9	41,6	< 0,001
Республика Саха (Якутия)	44,3	39,0	-11,9	0,011
Забайкальский край	34,8	40,6	16,7	< 0,001
Камчатский край	43,6	41,9	-4,0	0,332
Приморский край	30,7	37,9	23,5	< 0,001
Хабаровский край	34,7	41,8	20,4	< 0,001
Амурская область	34,1	41,1	20,7	0,003
Магаданская область	39,4	45,0	14,3	0,039
Сахалинская область	40,2	43,4	8,1	0,029
Еврейская АО	53,7	63,5	18,2	0,003
Чукотский АО	37,8	41,5	9,8	0,174
Число дней ВН на 100 работающих				
РФ	587,0	773,3	31,7	< 0,001
Республика Бурятия	645,7	940,8	45,7	< 0,001
Республика Саха (Якутия)	619,2	530,7	-14,3	0,017
Забайкальский край	492,6	656,7	33,3	< 0,001
Камчатский край	613,5	664,4	8,3	0,064
Приморский край	518,0	655,4	26,5	< 0,001
Хабаровский край	533,7	724,1	35,7	< 0,001
Амурская область	499,2	647,4	29,7	< 0,001
Магаданская область	652,1	748,5	14,8	0,009
Сахалинская область	641,5	711,5	10,9	0,006
Еврейская АО	896,1	1078,7	20,4	0,001
Чукотский АО	513,0	518,6	1,1	0,880
Средняя длительность одного случая ВН				
РФ	13,5	14,6	8,6	< 0,001
Республика Бурятия	13,5	13,9	2,9	0,039
Республика Саха (Якутия)	14,0	13,6	-2,6	0,067
Забайкальский край	14,2	16,2	14,2	< 0,001
Камчатский край	14,1	15,9	12,7	< 0,001
Приморский край	16,9	17,3	2,4	0,122
Хабаровский край	15,4	17,3	12,7	< 0,001
Амурская область	14,7	15,8	7,3	0,001
Магаданская область	16,6	16,6	0,1	0,946
Сахалинская область	16,0	16,4	2,6	0,046
Еврейская АО	16,7	17,0	1,7	0,356
Чукотский АО	13,6	12,5	-7,8	0,009

По числу случаев ВН на 100 работающих по итогам 2020 год 9 субъектов округа входят в диапазон с минимальными уровнями, наиболее высокий рост показателя наблюдался в Республике Бурятия (на 6-м месте). По числу дней ВН в нижний квартиль вошло

шесть субъектов округа, в верхний – один регион (Еврейская АО, 6-е место). По средней длительности одного случая ВН в нижний квартиль вошло только два субъекта округа, а в верхний квартиль – восемь субъектов.

Обсуждение полученных данных

В результате выполненного эпидемиологического исследования заболеваемости с временной нетрудоспособностью работающего населения ДФО установлено, что для большинства регионов округа характерна более высокая средняя длительность одного случая ВН чем в целом по РФ, что согласуется с мнением других авторов, указывающих на существенные отличия показателей ЗВУТ в разных субъектах РФ по сравнению с общероссийскими показателями [14, 15].

В большинстве регионов округа выявлено статистически значимое различие уровня ЗВУТ в 2020 году по отношению к периоду 2015–2019 годов по всем оцениваемым показателям, за исключением Камчатского края и Чукотского АО, где не выявлено достоверного различия по показателям «Число случаев ВН на 100 работающих» и «Число дней ВН на 100 работающих». В Республике Саха (Якутия), Приморском крае, Магаданской области, Еврейской АО не выявлено статистически значимого различия по показателю «Средняя длительность одного случая ВН». Авторы предполагают, что выявленная закономерность в данных субъектах может быть связана с внедрением формата работы на удаленном доступе в 2020 г.

Максимальное снижение показателей ЗВУТ отмечено в 2015 году и ассоциировано с принятием приказа Росстата № 723 от 25.12.2014 г. Кроме того, современные подходы к сбору статистических данных о ЗВУТ не учитывают особенности регистрации данных о временной нетрудоспособности работников, составляющих контингенты внутренней трудовой миграции [9, 15].

Изменения уровней ЗВУТ в 2015–2019 гг. в субъектах округа носили разнонаправленный характер от незначительного роста в Республике Бурятия, Забайкальском и Хабаровском краях до более чем 30%-го снижения в Чукотском АО.

Выводы

1. Определено, что среднемноголетние значения изученных показателей ЗВУТ (число случаев ВН на 100 работающих, число дней ВН на 100 работающих, средняя длительность одного случая ВН) работающего населения большинства субъектов ДФО в целом статистически значимо выше, чем в среднем по РФ.

2. Выявлено, что в большинстве регионов округа в период 2005–2014 гг. наблюдались более высокие значения исследованных показателей ЗВУТ в сравнении с анализируемым периодом 2015–2019 гг.

3. В результате дифференцированного изучения периодов 2005–2014 и 2015–2019 гг. установлено, что основные показатели временной нетрудоспособности во всех субъектах макрорегиона имеют незначительные отклонения вариант от среднего показателя ($K_v < 20\%$). В большинстве регионов в 2015–2019 гг. показатели ЗВУТ носили более однородный характер.

4. Отмечено, что в субъектах макрорегиона показатели ЗВУТ за 2020 г. были статистически выше по сравнению с данными за 2015–2019 гг.

5. Результаты оценки заболеваемости работающего населения ДФО, полученные на данном этапе, могут быть использованы для обоснования и оптимизации мер профилактики, направленных на здоровьесбережение дальневосточников, с учетом специфики технологического процесса основных экономических отраслей федерального округа.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВАА, ШАС, ТЛВ, ГВГ, ШАА

Сбор и обработка материала – ВАА, ШАС, КВК

Статистическая обработка – ЦТМ

Написание текста – ВАА, ШАС, АЕБ, ИИЛ, ЦТМ

Редактирование – ВАА, ШАС, ТЛВ, ГВГ

Литература / References

1. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: *Decree of the President of the Russian Federation from May 7, 2018, No. 204* (In Russ.)].
2. Указ Президента РФ от 26 июня 2020 № 427 «О мерах по социально-экономическому развитию Дальнего Востока». [On measures for the socio-economic development of the Far East: *Decree of the President of the Russian Federation from June 26, 2020, No. 427* (In Russ.)].
3. Распоряжение Правительства РФ от 24 сентября 2020 № 2464-р «Об утверждении Национальной программы социально-экономического развития Дальнего Востока на период до 2024 года и на перспективу до 2035 года». [On approval of the national program for the socio-economic development of the Far East for the period up to 2024 and for the future up to 2035: *Decree of the Government of the Russian Federation from September 24, 2020, No. 2464-r* (In Russ.)].
4. Регионы России. Основные характеристики субъектов Российской Федерации. 2021: Стат. сб. / Росстат. М., 2021. 766 с. [Regions of Russia. The main characteristics of the subjects of the Russian Federation. 2021: *Statistical collection*. Moscow, 2021 (In Russ.)].
5. Транковская Л.В., Грицина О.П., Яценко А.К., Тарасенко Г.А. Динамика естественного движения населения Дальневосточного федерального округа (общетеоретическое исследование). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2021;4:81–4. [Trankovskaya LV, Gritsina OP, Yatsenko AK, Tarasenko GA. Dynamics of the natural movement of the population of the Far Eastern Federal District (general theoretical study). *Far East Medical Journal*. 2021;4:81–4 (In Russ.)]. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-17
6. Лысенко О.В., Тезиков Н.Л., Моногарова Л.И. Динамика демографических процессов в Амурской области в 2012–2016 гг. *Уровень жизни населения регионов России*. 2017;2(204):9–15. [Lysenko OV, Tezиков NL, Monogorova LI. Dynamics of demographic development in the Amur Region

- in 2012–2016. *Living standards of the population in the regions of Russia*. 2017;2(204):9–15 (In Russ.).
- 7 Мотрич Е.Л. Миграция в демографическом развитии российского Дальнего Востока. *Уровень жизни населения регионов России*. 2022;18(1):27–40. [Motrich EL. Migration in the demographic development of the Russian Far East. *Living standards of the population in the regions of Russia*. 2022;18(1):27–40 (In Russ.).]. doi: 10.19181/lsprr.2022.18.1.2
- 8 Распоряжение Правительства РФ от 20 июня 2017 г. № 1298-р «Об утверждении Концепции демографической политики Дальнего Востока на период до 2025 года». [On approval of the Concept of the demographic policy of the Far East for the period up to 2025: *Decree of the Government of the Russian Federation from June 20, 2017, No. 1298-r* (In Russ.).]
- 9 Шастин А.С., Малых О.Л., Газимова В.Г., Цепилова Т.М., Жданов А.Н., Шулев П.Л. Отдельные вопросы заболеваемости работающего населения в Центральном федеральном округе в 2005–2020 гг. *Врач*. 2022;33(1):9–16. [Shastin AS, Malykh OL, Gazimova VG, Tsepilova TM, Zhdanov AN, Shulev PL. Selected issues of morbidity in the working population in the Central Federal District in 2005–2020. *Vrach (The Doctor)*. 2022;33(1):9–16 (In Russ.).]. doi: 10.29296/25877305-2022-01-02
- 10 Щепин В.О. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности населения Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2012;4:6–9. [Shchepin VO. The morbidity of population with temporary disability in the Russian Federation. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal*. 2012;4:6–9 (In Russ.).]
- 11 Короленко А.В., Калачикова О.Н. Детерминанты здоровья работающего населения: условия и характер труда. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;(11):22–30. [Korolenko AV, Kalachikova ON. Determinants of health of the working population: Conditions and nature of work. *Public Health and Life Environment*. 2020;(11):22–30 (In Russ.).]. doi: 10.35627/2219-5238/2020-332-11-22-30
- 12 Лебедева-Несевря Н.А., Голева О.И., Маркова Ю.С. Экономическая оценка потерь, связанных с заболеваемостью работающего населения (на примере территорий с разным уровнем модернизации). *Бюллетень науки и практики*. 2018;4(11):448–66. [Lebedeva-Nesevria NA, Goleva OI, Markova YuS. Economic evaluation of health losses from working population (on the examples of the territories with the different level of modernization). *Bulletin of Science and Practice*. 2018;4(11):448–66 (In Russ.).]. doi: 10.5281/zenodo.1488418
- 13 Шулев П.Л., Шастин А.С., Газимова В.Г. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности в Уральском федеральном округе в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2022;1(30):37–42. [Shulev PL, Shastin AS, Gazimova VG. Morbidity with temporary disability in the Ural Federal District in the context of the spread of a new coronavirus infection COVID-19. *Health care of Yugra: experience and innovations*. 2022;1(30):37–42 (In Russ.).]
- 14 Воевода М.И., Чернышев В.М., Стрельченко О.В., Мингазов И.Ф. Особенности состояния здоровья трудоспособного населения в Сибирском федеральном округе. *ЭКО*. 2019;(6):26–42. [Voevoda MI, Chernyshev VM, Strelchenko OV, Mingazov IF. Physical conditions of working population in the Siberian Federal District. *ECO*. 2019;(6):26–42. (In Russ.).]. doi: 10.30680/ECO0131-7652-2019-6-26-42
- 15 Савина А.А., Леонов С.А., Сон И.М., Михайлова Ю.В., Фейгинова С.И., Кудрина В.Г. Основные тенденции первичной заболеваемости населения в субъектах Российской Федерации в 2008–2017 гг. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(2):118–22. [Savina AA, Leonov SA, Son IM, Mikhailova YUV, Feiginova SI, Kudrina VG. The main trends in primary morbidity of population in the subjects of the Russian Federation in 2008–2017. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal*. 2019;27(2):118–22 (In Russ.).]. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-118-122

УДК 616-002.5-053.2+616.2-022:578.834.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-43-48



Эпидемические показатели туберкулеза у детей до и после пандемии COVID-19 в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: прогноз и моделирование

И.Ф. Довгальюк¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, А.А. Старшинова⁴¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия³ Институт иммунологии, Москва, Россия⁴ Национальный медицинский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценка изменений эпидемических показателей туберкулезной инфекции у детей в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ) до и после пандемии COVID-19 с проведением математического моделирования и прогноза данных показателей в ближайшие годы. **Материалы и методы.** Проведен анализ основных эпидемических показателей по туберкулезу согласно данным федеральной статистики за период с 2009 по 2021 год. Выполнено математическое моделирование эпидемических показателей в ближайшие годы с учетом скрининга населения на туберкулез с применением рентгенологического обследования. Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.5.1) и коммерческого пакета программного обеспечения Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics for Windows, версия 24.0, IBM Corp., 2016). Прогнозирование временных рядов проводилось с помощью языка программирования статистических расчетов R версии 4.1.2 и пакета bsts версии 0.9.8. **Результаты исследования.** В рамках проведенного исследования установлено, что значение среднего для регрессионного коэффициента единственного предиктора в модели заболеваемости туберкулезом составляет 0,0098. Доказано, что значимость скрининга с рентгенологического обследования, как предиктора заболеваемости туберкулезом у детей должен быть не менее 60% населения, что позволяет контролировать эпидемическую ситуацию в стране с населением более 140 млн человек. **Заключение.** Оценка корреляционной зависимости между заболеваемостью туберкулезом у детей в РФ выявила положительную корреляционную зависимость в динамике с учетом скрининга на туберкулез не менее 60% населения. При существующей системе обследования на туберкулез ожидается продолжающееся улучшение эпидемической ситуации, несмотря на ограничения на фоне пандемии COVID-19. Следует отметить, что в регионах СЗФО охват профилактическим обследованием на туберкулез достаточный только в Калининградской, Мурманской и Псковской областях.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемические показатели, дети, математическое моделирование, территории Северо-Западного региона

Поступила в редакцию: 11.11.22. Получена после доработки: 16.11.22. Принята к печати: 21.11.22

Для цитирования: Довгальюк И.Ф., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Эпидемические показатели туберкулеза у детей до и после пандемии COVID-19 в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: прогноз и моделирование. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:43–48. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-43-48

Для корреспонденции: Старшинова Анна Андреевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, начальник Управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2); ORCID: 0000-0002-9023-6986; тел.: +7 (905) 204-38-61; e-mail: starshinova_777@mail.ru, starshinova_aa@almazovcentre.ru

Tuberculosis prevalence in children in the Northwestern Federal District of Russia before and after COVID-19 pandemic: prognosis and epidemiological models

I.F. Dovgalyuk¹, D.A. Kudlay^{2,3}, A.A. Starshinova⁴¹ Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia; ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,Moscow, Russia; ³ Institute of Immunology, Moscow, Russia; ⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Aim. To assess changes in the epidemic indicators of tuberculosis infection (TB) in children in the Northwestern Federal District of Russia before and after the COVID-19 pandemic based on mathematical modeling and forecasting. **Materials and methods.** The main epidemiological indicators of TB were analyzed using the official statistical data for 2009–2021. A mathematical forecasting of epidemiological indicators was performed based on chest X-ray screening for TB. A statistical analysis was carried out using the software environment R (v.3.5.1) and the commercial software Statistical Package for Social Sciences (SPSS Statistics for Windows, version 24.0, IBM Corp., 2016). Time series forecasting was performed using the programming language of statistical calculations R, version 4.1.2 and the bsts package, version 0.9.8. **Results.** The mean regression coefficient of a single predictor was found to differ in a model for TB morbidity in children is 0.0098. X-ray screening for TB was established to be a significant mortality predictor in children. At least 60% of the population should undergo TB screening in order for TB prevalence to be controlled in a country with a population above 140 million people. **Conclusions.** The conducted study revealed a positive correlation between the incidence of tuberculosis in children in Russia and TB screening in at least 60% of the population. Under the current TB screening system in Russia, the epidemic TB situation will continue to improve, despite COVID-19 restrictions.

At the same time, in the Northwestern Federal District of Russia, preventive TB screening can be considered sufficient only in the Kaliningrad, Murmansk, and Pskov Oblasts.

Keywords: tuberculosis, epidemic indicators, children, epidemiological models, Northwestern Russia

Received 11 November 2022. Revised 16 November 2022. Accepted 21 November 2022

For citation: Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Tuberculosis prevalence in children in the Northwestern Federal District of Russia before and after COVID-19 pandemic: prognosis and epidemiological models. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:43–48. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-43-48

Corresponding author: Anna A. Starshinova, MD, Professor of the Department of Faculty Therapy, Head of the Department of Scientific Research of the Almazov National Medical Research Centre (2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, 197341, Russia); ORCID: 0000-0002-9023-6986; тел.: +7 (905) 204-38-61; e-mail: starshinova_777@mail.ru, starshinova_aa@almazovcentre.ru

Согласно Докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о глобальной борьбе с туберкулезом 2021 г., пандемия COVID-19 серьезно подорвала успехи, достигнутые в борьбе с этим заболеванием во всем мире: впервые за более чем десять лет показатели смертности от туберкулеза возросли [1].

В 2020 г. по сравнению с 2019 г. возросло количество умерших туберкулезных больных, значительно снизилась численность людей, проходящих диагностику, лечение или профилактическую терапию туберкулеза, резко сократились общие параметры финансирования основных видов противотуберкулезной помощи [2].

Начиная с 2018 года ВОЗ обращает особое внимание на проблемы выявления и лечения туберкулеза у детей. В 2020 году от туберкулеза умерло 226 000 детей в возрасте до 15 лет. Моделирование показало, что 80% смертей от туберкулеза приходится на детей в возрасте до 5 лет, а также 96% детей, умерших от туберкулеза, не получали лечения [3].

Меры борьбы с туберкулезом, предпринятые за последние годы в Российской Федерации, были максимально эффективны. Достигнутые успехи также отразились и на снижении заболеваемости туберкулезом у детей и подростков, которая в 2020 году, по данным Федерального центра мониторинга, составила 6,2 и 12,7 на 100 тыс. населения соответственно [4].

Внедренные ранее новые методы диагностики туберкулезной инфекции (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, ELISPOT, квантифероновый тест), активное применение компьютерной томографии молекулярно-генетических методов позволили повысить эффективность выявления и верификации туберкулеза у детей, что отразилось на эпидемических показателях заболевания до пандемии COVID-19 [5, 6].

По данным проведенных исследований в различных странах мира, было доказано снижение активности по выявлению и лечению больных туберкулезом в периоды роста заболеваемости COVID-19. Исследователи отмечают снижение выявления больных туберкулезом до 84% и лиц с латентной туберкулезной инфекцией до 95% [7], что может прогностически отрицательно сказаться на росте заболеваемости и смертности от туберкулеза.

Известно, что эпидемические показатели туберкулеза у детей от 0 до 14 лет и подростков наиболее чутко реагируют на изменение общей эпидемиологии туберкулеза в регионе и пропорционально снижаются или повышаются в зависимости от ее изменения [8, 9].

Очевидно, что получение данных о наиболее эпидемически неблагоприятных регионах позволит принять меры по выявлению причин и факторов, влияющих на сложившуюся ситуацию.

Исторически в РФ благодаря поддержке государства проводится скрининг туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов: проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с Диаскинтестом®) [5, 6]. У взрослого населения в зависимости от эпидемической ситуации проводится один или два года с применением рентгенографии органов грудной клетки [10, 11].

Согласно данным официальной статистики, до пандемии COVID-19 охват профилактическим обследованием населения на туберкулез увеличился с 62,5 до 73,7% населения.

С 2019 по 2021 год в РФ отмечалось объективное снижение данного показателя до 66,7 в 2020 году и далее с некоторым повышением в 2021 году (70,8%), что связано объективными ограничениями в условиях пандемии [11, 12].

В сравнении с другими регионами РФ показатель заболеваемости детей и подростков в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) (дети от 0 до 14 лет – 4,2 и подростков в возрасте от 15 до 17 лет – 6,7 на 100 тыс. населения) и наиболее сопоставим с данными по Центральному федеральному округу [12].

Целью настоящего исследования явилась оценка изменений эпидемических показателей туберкулезной инфекции у детей в СЗФО РФ до и после пандемии COVID-19 с проведением математического моделирования и прогноза данных показателей в ближайшие годы.

Материалы и методы

Проведен анализ основных эпидемических показателей туберкулеза у детей по данным федеральной статистики (формы № 8 и 33) за период с 2009 по 2021 год. Ежегодные показатели оценены на 100 тысяч среднегодового населения, в том числе детского (от 0 до 17 лет). Информация была получена из открытых демографических данных государственной статистики (<https://www.fedstat.ru>). Заболеваемость в каждом отдельном регионе РФ рассчитывали отдельно в соответствии с данными официально изданных статистических материалов РФ.

Проведенный ранее корреляционный анализ наиболее значимых эпидемических показателей выявил положительную корреляционную зависимость между заболеваемостью населения, заболеваемостью детей в возрасте от 0 до 17 лет и показателем охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез [12].

Сопоставление данных профилактического обследования населения в СЗФО с показателями заболеваемости взрослого и детского населения представлены на рис. 1.

Охват населения профилактическим обследованием населения на туберкулез (ПОТ) значительно отличается в различных регионах СЗФО, что может быть неблагоприятным фактором для последующего роста заболеваемости туберкулезом детского населения.

Прогнозирование временных рядов проводилось с помощью статистических расчетов R версии 4.1.2 (<https://www.R-project.org>) и пакета bsts версии (0.9.8 <https://www.unofficialgoogledatascience.com/2017/07/fitting-bayesian-structural-time-series.html> (Accessed Jul 27, 2022)). Данный пакет основывается на методологии байесовских структурных моделей временных рядов (bayesian structural time series), где временной ряд рассматривался как сумма различных компонентов: тренда, сезонности, эффектов предикторов.

В качестве моделей-кандидатов для прогнозирования временных рядов заболеваемости туберкулезом детей (от 0 до 17 лет) рассматривались модели с использованием следующих компонентов:

- только с трендом (локальным линейным или полулокальным линейным);
- с трендом и авторегрессией;
- с трендом, авторегрессией и предиктором – коэффициентом охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез с проведением рентгенологического обследования.

Локальный линейный тренд описывается средним уровнем временного ряда и коэффициентом его прироста/убыли. Компонент полулокального линейного тренда отличается от обычного линейного тренда тем, что коэффициент прироста/убыли среднего уровня

ряда регулируется авторегрессией первого порядка (с лагом, равным 1) [13].

В ходе подгонки каждой модели на тренировочных данных, представлявших собой полные временные ряды указанных эпидемических показателей, вычислялись ошибки следующего шага (one-step-ahead errors).

Выборка для определения ошибок прогнозов на тестовых данных не выделялась из-за слишком малых длин анализируемых временных рядов (2009–2021 гг., 13 лет). Динамика эпидемических показателей за период 2020–2021 гг. отличалась от динамики в предыдущие периоды в связи с отсутствием проведения адекватного обследования на туберкулез в условиях ограничений во время пандемии COVID-19. Показатели данного временного периода не были использованы в качестве тестовых данных.

Для описательного анализа используемых временных рядов эпидемических показателей использовались значения темпа прироста/убыли. Они вычислялись по формуле:

$$\text{Темп прироста/убыли} = (X_t / X_{\text{пр}} \times 100\%) - 100\%,$$

где X_t – значение показателя в текущий момент времени, $X_{\text{пр}}$ – значение показателя в предыдущий момент времени, которая разработана и апробирована авторами [12].

Во всех случаях использовался темп прироста/убыли относительно предыдущего года. Для описания уровней заболеваемости детей в 2021 г. использовался темп убыли относительно 2019 года. В качестве метрики для сравнительной оценки качества моделей использовалась статистика Харви (Harvey's goodness of fit statistic) [13], зависящая от ошибок следующего шага и числа наблюдений в анализируемом временном ряду. При отрицательных значениях статистики Харви модель отвергалась; наиболее качественной считалась модель с самым высоким положительным значением статистики.

Прогнозирование временных рядов заболеваемости туберкулезом детей (от 0 до 17 лет) выполнялось на горизонте 5 лет. В случае если добавление

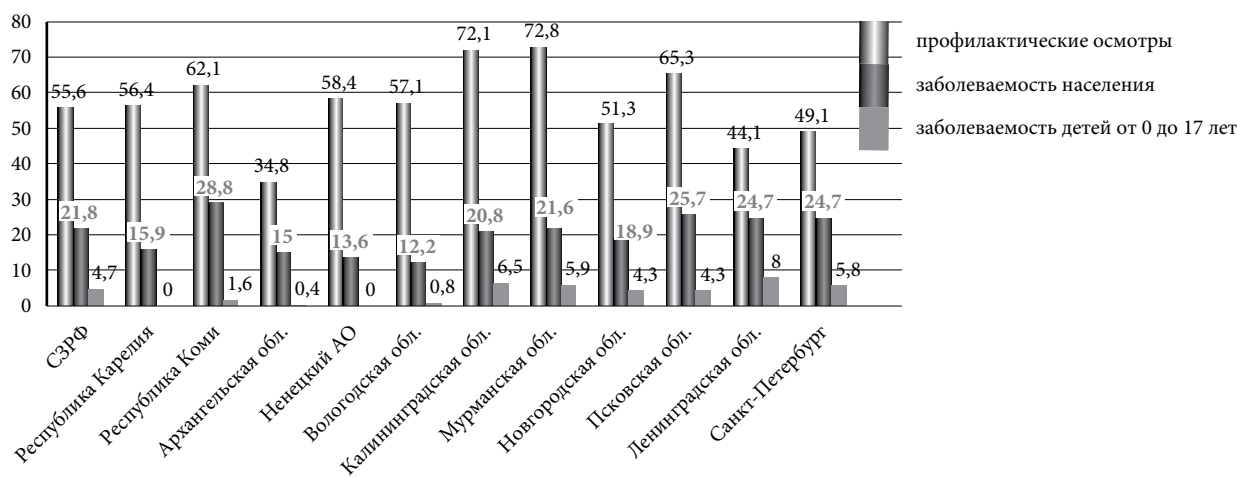


Рис. 1. Сопоставление данных заболеваемости взрослого и детского населения с данными об охвате ПО населения в 2021 году.

Таблица

Прогнозные значения коэффициента охвата профилактическими осмотрами на туберкулез для разработанных сценариев

Сценарий	Годы и процент охвата населения профилактическим обследованием на туберкулез				
	2022	2023	2024	2025	2026
Базовый (продолжение текущего тренда)	75,89	76,74	77,04	77,66	78,15
Консервативный (резкое снижение)	47,37	58,95	60,00	62,11	63,16
Оптимистический (резкое повышение)	82,11	85,26	86,32	88,42	89,47

предиктора в модель улучшало ее и вероятность включение его в модель была не нулевой, влияние предиктора на целевой показатель считалось доказанным. В таком случае прогнозирование величин целевого показателя на ближайшие 5 лет проводилось по трем сценариям:

- базовый – сохранение текущей динамики коэффициента охвата профилактическими осмотрами на туберкулез;
- консервативный – резкое снижение коэффициента охвата профилактическими осмотрами на туберкулез;
- оптимистический – резкое повышение коэффициента охвата профилактическими осмотрами на туберкулез.

Для базового сценария использовался прогноз коэффициента охвата профилактическими осмотрами на туберкулез (ПО) на горизонте 5 лет, полученный на модели временного ряда с использованием линейного тренда и авторегрессии с максимальным лагом, равным 3. Число итераций алгоритма составило 10 тысяч, значение статистики Харви – 0,1121245 ($\approx 0,11$).

Прогнозируемые сценарии с использованием экспертных врачебных оценок фактического охвата профилактического обследования на туберкулез на данном горизонте представлены в таблице.

- с полулокальным линейным трендом (модель № 1);
- с полулокальным линейным трендом и предиктором (модель № 2).

Значения статистики Харви для указанных моделей составили:

- для модели № 1 – 0,07766001 ($\approx 0,078$);
- для модели № 2 – 0,07901242 ($\approx 0,079$).

Согласно полученным данным, модель № 2 является оптимальной. Добавление предиктора к модели № 2 позволило незначительно увеличить точность модели. Вероятность включения данного предиктора в отдельные реализации модели составила 35,1%. На основе модели № 2 далее строились прогнозы заболеваемости туберкулезом детей.

Полученные результаты прогноза заболеваемости туберкулезом детей при базовом, консервативном и оптимистичном сценариях представлены на рис. 2–4.

При всех сценариях заболеваемости туберкулезом у детей, независимо от охвата ПОТ, модель прогнозирует снижение показателя. При базовом сценарии динамики охвата ПОТ прогноз заболеваемости детей в период с 2022 по 2026 г. характеризуется уверенным нисходящим трендом с темпом убыли в пределах 11,4–20,4% и средним темпом убыли 15,6% за год (рис. 2). При консервативном сценарии динамики охвата ПОТ данный показатель продолжит снижение с темпом убыли в пределах 11,1–20,6% и средним темпом убыли 15,6% за год (рис. 3). Сопоставимые данные получены в условиях применения оптимистичного сценария по охвату населения ПОТ, где заболеваемость туберкулезом детей также продолжит снижение с темпом

Результаты исследования

Проведенный анализ позволил выделить две модели сценариев, которые показали минимальную точность:

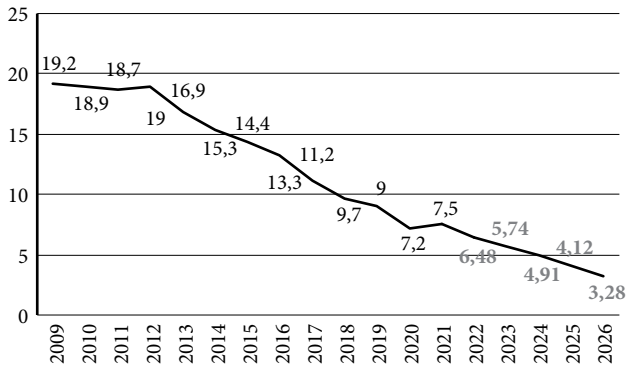


Рис. 2. Прогноз заболеваемости туберкулезом детей (0–17 лет) в РФ при базовом сценарии.

Примечание: с 2009 по 2021 год – исторические данные; с 2022 по 2026 год – базовый прогноз.

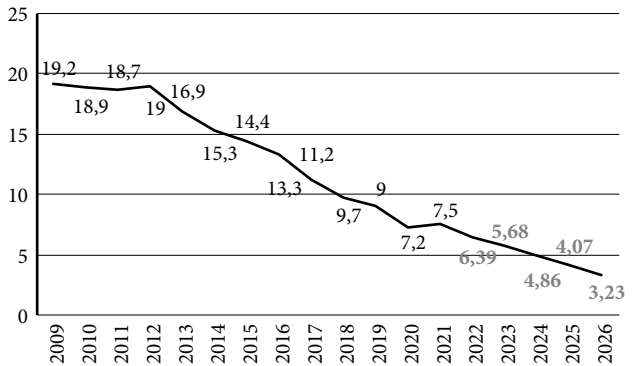


Рис. 3. Прогноз заболеваемости туберкулезом детей (0–17 лет) в РФ при консервативном сценарии.

Примечание: с 2009 по 2021 год – исторические данные; с 2022 по 2026 год – консервативный прогноз.

убыли в пределах 11,4–20,0% и средним темпом убыли 15,4% за год (рис. 4).

Следует отметить, что в рамках проведенного исследования установлено, что значение среднего для регрессионного коэффициента единственного предиктора в модели заболеваемости туберкулезом составляет 0,0098. Доказано, что значимость скрининга с рентгенологического обследования как предиктора заболеваемости туберкулезом у детей должен быть не менее 60% населения (рентгенологическое обследование у взрослых и иммунологические пробы у детей). Данный объем обследования является достаточным и позволяет контролировать эпидемическую ситуацию в стране с населением более 140 млн человек. Однако согласно данным, представленным на рис. 1, практически во всех регионах СЗФО, за исключением Калининградской, Мурманской и Псковской областей, охват профилактическим обследованием на туберкулез был менее 60%.

Обсуждение полученных данных

Пандемия COVID-19 оказала влияние на борьбу с туберкулезом во всех странах, с серьезными последствиями по распространению инфекции и прогностическим повышением числа новых случаев заболевания в ближайшие годы [9, 14].

До недавнего времени рентгенография считалась наиболее эффективным методом для скрининга туберкулезной инфекции [15]. Однако применение комплексного обследования с включением цифровой рентгенограммы и иммунологических проб у лиц с клиническими проявлениями заболевания в условиях мегаполиса, оказалось более эффективным по сравнению с тотальным скринингом населения с применением только рентгенологического обследования у лиц без наличия показаний к обследованию [8, 9].

В настоящем исследовании было показано, что при сохранении любого из предлагаемых подходов и сценариев заболеваемость туберкулезом у детей в возрасте от 0 до 17 лет будет планомерно снижаться к 2026 году, но при сохранении охвата профилактического обследования на туберкулез не менее 60% населения.

Заключение

Улучшение эпидемической ситуации будет сохраняться при охвате ПОТ на уровне не менее 60% в течение пятилетнего периода. Однако в последующем, при накоплении резервуара инфекции и увеличении числа новых случаев заболевания, в долгосрочном периоде эпидемическая ситуация может ухудшиться. При рассмотрении полученных результатов моделирования относительно показателей профилактического обследования на туберкулез в регионах СЗФО можно прогнозировать повышение заболеваемости у детей во всех регионах за исключением Калининградской, Мурманской и Псковской областей.

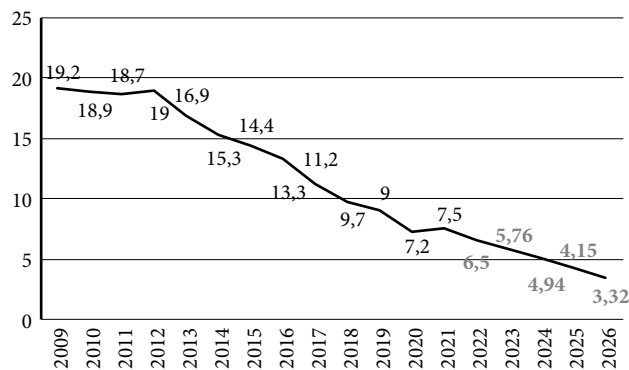


Рис. 4. Прогноз заболеваемости туберкулезом детей (0–17 лет) в РФ при оптимистическом сценарии.

Примечание: с 2009 по 2021 год – исторические данные; с 2022 по 2026 год – оптимистический сценарий.

Следует отметить, что анализ эпидемических показателей за 12 лет проведен только с учетом одного фактора – охват профилактическими осмотрами населения на туберкулез. С целью повышения точности моделирования и прогнозирования эпидемической ситуации туберкулеза необходим поиск дополнительных показателей, которые позволят с большей достоверностью оценить ее изменение.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала – САА

Написание текста – САА, ДИФ

Редактирование – КДА

Литература / References

1. WHO global lists of high burden countries for TB, multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) and TB/HIV, 2021–2025. – 2021. – 16 p. ISBN 978-92-4-002943-9.
2. McQuaid CF, McCreesh N, Read JM, Sumner T, Houben RMGJ, White RG, Harris RC. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J*. 2020;56:2001718; doi: 10.1183/13993003.01718-2020
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN: 978-92-4-004676-4.
4. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2020;98(12):7–19. [Nechaeva OB. The state and prospects of the anti-tuberculosis service in Russia during the period of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(12):7–19 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-12302020-98-12-7-19
5. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Галкин В.Б., Кудлай Д.А., Яблонский П.К. Туберкулез у детей в Северо-Западном регионе Российской Федерации: эпидемиология, эффективность профилактических и диагностических и мероприятий. *Педиатрия им. Сперанского*. 2019;98(3):274–9. [Dovgalyuk IF, Starshinova AA, Galkin VB, Beltyukov MV, Kudlay DA,

- Yablonsky PK. Tuberculosis in children in the Northwestern Region of the Russian Federation: Epidemiology and diagnostic measures efficacy. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(3):274–9 (In Russ.)) doi: 10.24110/0031403X-2019-98-3-274-279
6. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальук И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации (обзор литературы). *Педиатрия им. Сперанского*. 2019;4:229–35. [Starshinova AA, Kudlay DA, Dovgalyuk IF, Basantsova NYu, Zinchenko YuS, Yablonsky PK. The effectiveness of the use of new methods of immunodiagnosics of tuberculosis infection in the Russian Federation (literature review). *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2019;4:229–35 (In Russ.)). doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235
7. Comella-del-Barrio P, De Souza-Galvão ML, Prat-Aymerich C, Domínguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. 2021;57:S2. doi: 10.1016/j.arbres.2020.11.016
8. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67
9. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. *Российский педиатрический журнал*. 2017;20(4):207–13. [Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Senchikhina OYu, Nikitina GV, Kudlay DA. Formation of risk groups for tuberculosis in various immunological methods for examining the child population. *Russian pediatric journal*. 2017;20(4):207–13 (In Russ.)). doi:10.18821/15609561-2017-20-4-207-213
10. Yablonskii PK, Vizel AA, Galkin VB, Shulgina MV. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:372–6.
11. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.: ООО «Издательство «Триада», 2015. 280 с. [Tuberculosis in the Russian Federation 2011. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow: Triada, 2015. 280 p. (In Russ.)]
12. Старшинова А.А., Довгальук И.Ф., Кудлай Д.А., Бельтюков М.В., Яблонский П.К. Туберкулез у взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе: динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):46–58. [Starshinova AA, Dovgalyuk IF, Kudlay DA, Beltyukov MV, Yablonskiy PK. Tuberculosis in adults and children in the Northwestern Federal District: Changes in epidemiological rates and criteria for their assessment. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):46–58 (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-12302022-100-9-46-58
13. Harvey AC. *Forecasting, structural time series models, and the Kalman filter*. Cambridge University Press, 1989:268 p.
14. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *medRxiv and bioRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.28.20079582
15. Qin ZZ, Ahmed S, Sarker SM, Paul K, Sikder SA, Naheyant T, Barrett R, Sayera Banu S, Creswell J. Tuberculosis detection from chest x-rays for triaging in a high tuberculosis burden setting: an evaluation of five artificial intelligence algorithms. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e543–54. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00116-3

УДК 616-002.5-053.2-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-49-53



Современные иммунологические тесты раннего выявления туберкулезной инфекции у детей в Ярославской области

А.С. Астафьев, А. Таххан, Л.А. Васильева, А.С. Виноградова

Ярославская областная клиническая туберкулезная больница, Ярославль, Россия

Цель: оценка эффективности применения иммунологических проб в раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей на примере Ярославской области. **Материалы и методы.** Проанализированы данные медицинской документации 354 детей и подростков Ярославской области, обследованных с применением метода ELISPOT (*Enzyme-Linked ImmunoSpot*) (тест Т-СПОТ.ТБ) в 2020–2022 гг. Анализ проведен в 4-х группах детей: 1-я – дети с активным туберкулезом ($n = 3$), 2-я – дети с измененной чувствительностью на туберкулин («вираж» туберкулиновой пробы) у детей до 7 лет или впервые положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у детей в возрастной группе старше 8 лет, наблюдающиеся у фтизиатра по VI А группе диспансерного учета ($n = 52$), 3-я группа – дети с медицинскими отводами от скрининговой иммунодиагностики ($n = 49$), 4-я группа – дети с отказами законных представителей от скрининговой иммунодиагностики ($n = 250$). **Результаты.** Чувствительность пробы с АТР и теста Т-СПОТ.ТБ составила 100%, конкордантность результатов – 100%. У детей VIA группы диспансерного учета при оценке дискордантных результатов (положительная проба с АТР и отрицательный результат Т-СПОТ.ТБ) установлено, что большинство детей имели отягощенный аллергоанамнез и соматическую патологию. Среди обследованных лабораторным методом преваляровали дети, родители и законные представители которых отказались от проведения кожных проб (70,6%). **Заключение.** Т-СПОТ.ТБ как метод раннего выявления латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза является оптимальной альтернативой для детей из групп риска: отказы от скрининговой иммунодиагностики при наличии медицинских отводов или противопоказаний для проведения кожных проб.

Ключевые слова: иммунодиагностика, Т-СПОТ.ТБ, аллерген туберкулезный рекомбинантный, туберкулезная инфекция, диагностика

Поступила в редакцию 24.09.22. Получена после доработки 10.10.22. Принята к печати 17.11.22

Для цитирования: Астафьев А.С., Таххан А., Васильева Л.А., Виноградова А.С. Современные иммунологические тесты раннего выявления туберкулезной инфекции у детей в Ярославской области. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:49–53. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-49-53

Для корреспонденции: Астафьев Александр Сергеевич – заведующий детским легочно-туберкулезным отделением Ярославской областной клинической туберкулезной больницы (150000, г. Ярославль, ул. Собинова, 43); ORCID: 0000-0002-3118-5496; тел.: +7 (920) 102-52-59, +7 (4852) 72-85-42; e-mail: astafev1981@yandex.ru

Modern immunological tests for early detection of tuberculosis infection in children in the Yaroslavl Oblast

A.S. Astafiev, A. Takhkhan, L.A. Vasilyeva, A.S. Vinogradova

Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl, Russia

Objective. To evaluate the efficacy of immunological tests for early detection of tuberculosis infection in children in the Yaroslavl Oblast (Russia). **Material and methods.** Medical records of 354 children and adolescents examined by ELISPOT (*Enzyme-Linked ImmunoSpot*) assay (T-SPOT.TB) in the Yaroslavl Oblast in 2020–2022 were studied. Four groups of children were distinguished: group 1 included children with active tuberculosis ($n = 3$); group 2 included children under 7 with altered tuberculin sensitivity (conversion of the tuberculin test) or children over 8 first-time tested positive for RTA, who were under the supervision of a phthisiatrician in the VI A group of dispensary registration ($n = 52$); group 3 included children with medical exemptions from screening immunodiagnostics ($n = 49$); and group 4 included children with refusals of their parents or legal representatives from skin tests ($n = 250$). **Results.** The sensitivity of both RTA and T-SPOT.TB tests achieved 100%, with the concordance level of 100%. When assessing discordant results (positive result for RTA and negative for T-SPOT.TB) in the VI A dispensary registration group, the majority of children were found to have an aggravated allergic anamnesis and somatic pathology. The maximum number of children examined by the laboratory method included those whose parents or legal representatives refused from skin test administration (70.6%). **Conclusions.** T-SPOT.TB is an optimal method for early detection of latent TB infection and TB in children at risk, including those with medical contraindications for skin tests or whose parents refused from screening immunodiagnostics.

Keywords: immunodiagnostics, T-SPOT.TB, recombinant TB allergen, TB infection, diagnostics

Received 24 September 2022. Revised 10 November 2022. Accepted 17 November 2022

For citation: Astafiev A.S., Takhkhan A., Vasilyeva L.A., Vinogradova A.S. Modern immunological tests for early detection of tuberculosis infection in children in the Yaroslavl Oblast. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:49–53. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-49-53

Corresponding author: Alexander S. Astafiev, head of the Children's Pulmonary Tuberculosis Department of Yaroslavl Regional Clinical Tuberculosis Hospital (43, Sobinova Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3118-5496; phone: +7 (920) 102-52-59, +7 (4852) 72-85-42; e-mail: astafev1981@yandex.ru

Важнейшее значение в профилактике туберкулеза имеет раннее выявление заболевания в педиатрической практике [1, 2]. В Ярославской области начиная с 2012 года отмечается стабильное снижение показателя заболеваемости туберкулезом среди разных возрастных групп, что в целом отражает ситуацию по Центральному федеральному округу России [3]. Хорошие результаты показывают методики раннего выявления туберкулезной инфекции на основе белков ESAT-6 (*early secreted antigenic target*) и CFP10 (*culture filtrate protein*) [4]. Это *in vivo* методика – внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (Диаскинтест, АО «Генериум», Россия) и лабораторные *in vitro* технологии измерения продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфическими антигенами CFP10 и ESAT6 IGRA-тесты (*Interferon-gamma release assays – анализы на освобождение гамма-интерферона*). В основе технологий – определение наличия в организме Т-клеточного ответа в ответ на стимуляцию специфическими антигенами CFP10 и ESAT6. Получение положительных результатов кожной пробы с АТР или лабораторных тестов дает основание утверждать, что в организме пациента имеет место активный туберкулезный процесс, так как белки ESAT-6 и CFP-10 экспрессируются только при размножающихся микобактериях туберкулеза (МБТ) [4].

В 2009 году Ярославская область выступила в качестве пилотной территории по внедрению метода АТР в клиническую практику, который в настоящее время является тестом для скрининга на туберкулез у детей старше 8 лет [5]. В 2022 году ВОЗ выделила внутрикожные пробы на антигены МБТ (TBST), позволяющие измерить клеточно-опосредованный иммунологический ответ на специфические антигены МБТ. Они представляют отдельный класс тестов и являются альтернативой пробе Манту и IGRA-тестам [6].

Проба с АТР имеет диагностические параметры, сопоставимые с лабораторными тестами [7]. Однако применение этой инвазивной методики имеет некоторые ограничения. Показано, что у детей с ожирением и отягощенным аллергологическим анамнезом предпочтительно применять лабораторные тесты (Т-СПОТ.ТБ) [8]. В настоящее время отмечается рост отказов родителей и законных представителей детей от проведения любых инвазивных методик и увеличивается число детей, имеющих медицинские противопоказания для постановки кожных проб, что существенно снижает эффективность профилактики и ведет к несвоевременному выявлению туберкулезной патологии. В связи с этим особенно актуальным является формирование доказательной базы по применению диагностических тестов для разных категорий детей.

Цель настоящей работы состояла в оценке эффективности применения иммунологических проб в раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей Ярославской области (ЯО).

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное когортное исследование, анализ медицинской документации детей и подростков (учетная форма № 025/у, учетная форма № 003/у) за период с 08.2020 г. по 07.2022 г. на базе ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница». Критерии включения детей в исследование: наличие результатов обследования Т-СПОТ.ТБ.

Методом Т-СПОТ.ТБ обследовано 354 ребенка. Методика проведения теста и оценка результатов соответствовала инструкции к тест-системе.

Диагноз туберкулеза подтверждался врачебной комиссией противотуберкулезного диспансера на основании результатов обследования детей: общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование мокроты на наличие КУМ (кислотоустойчивых МБТ 3-кратно), рентгенологическое обследование органов грудной клетки / МСКТ органов грудной клетки. Проведен анализ наличия предшествующего результата пробы Манту и пробы с АТР, что позволило сопоставить результаты проб. Результат кожных проб интерпретировался в соответствии с актуальными инструкциями по медицинскому применению. Деперсонифицированные данные пациентов внесены в таблицу MS Excel.

Выделены 4 группы детей: 1-я – дети с активным туберкулезом ($n = 3$), 2-я группа – дети с измененной чувствительностью на туберкулин («вираж» туберкулиновой пробы) у детей до 7 лет или впервые положительная проба с АТР у детей в возрастной группе старше 8 лет, наблюдающиеся у фтизиатра по VI А группе диспансерного учета ($n = 52$), 3-я группа – дети с медицинскими отводами от скрининговой иммунодиагностики ($n = 49$), 4-я группа – дети с отказами законных представителей от вакцинации и/или скрининговой иммунодиагностики ($n = 250$).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы Excel. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего ($M \pm m$). Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди всех обследованных соотношение мальчиков и девочек не отличалось: мальчики 175/354 (49,4%), девочки 179/354 (50,6%). Средний возраст детей составил $6,3 \pm 3,6$ года.

Группа детей с активным туберкулезом (группа 1) составила 0,84% (3/354), две девочки и один мальчик. Средний возраст детей – $6,3 \pm 1,1$ года. Вакцинированы БЦЖ-М – двое детей, у одного ребенка

отказ от вакцинации. Диагноз туберкулеза: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (кальцинаты в бронхопальмональной группе от 2,5 до 5 мм). Учитывая возраст детей, согласно Приказу МЗ РФ от 23 марта 2017 года №124н [5] все дети обследованы пробой Манту, далее при получении положительного результата обследованы пробой с АТР. Проба Манту у одного ребенка имела монотонный характер, у одного отмечался «вираж» туберкулиновой пробы. По результатам кожных иммунологических проб двое детей имели показания для углубленного обследования у фтизиатра в предыдущий год, однако родители отказывались от посещения специалистов. Положительный результат теста Т-СПОТ.ТБ в дополнение к положительным результатам кожных проб позволил убедить родителей в необходимости тщательного обследования детей, при котором и были выявлены специфические изменения в органах грудной клетки. Средний размер папулы пробы с АТР составил $16,7 \pm 4,9$ мм. У двоих детей результат пробы гиперергический. По оценке пробы Манту гиперергический результат только у одного ребенка с «вираж». Средний размер папулы пробы Манту составил $14,7 \pm 2,3$ мм.

Таким образом, чувствительность как пробы с АТР, так и теста Т-СПОТ.ТБ составила 100%, конкордантность результатов – 100%.

У всех детей сопутствующие заболевания отсутствовали, что позволило в полном объеме и своевременно начать противотуберкулезную терапию.

Группа детей с измененной чувствительностью к кожным пробам составила 14,7% (52/354), мальчиков 21/52 (40,4%), девочек 31/52 (59,6%). Средний возраст детей – $7,7 \pm 3,8$ года. Вакцинирован БЦЖ-М – 51 ребенок, у одного ребенка отказ от вакцинации. Трое детей наблюдались по «виражу» туберкулиновой пробы с последующим отказом от проведения пробы с АТР. Результат Т-СПОТ.ТБ у этих детей отрицательный. Необходимо отметить, что двое детей имели отягощенный аллергический анамнез (один – бронхиальная астма, гормонозависимая форма; второй – atopические кожные проявления на сладкое, фрукты, ЗПР, сенсорная алалия). Один ребенок 1 года 2-х месяцев на введение туберкулина отреагировал температурной реакцией и местной реакцией: в месте инъекции зафиксирована папула 14 мм с везикуло-некротическим поражением. Положительный результат Т-СПОТ.ТБ установлен у 13 детей (13/52, 25%), сомнительный – у 10/52 человек (19,2%), отрицательный – у 29 человек (55,8%). Среди детей с положительным результатом теста Т-СПОТ.ТБ все дети также имели положительный результат пробы с АТР. У детей с отрицательным результатом лабораторного теста родители трех детей отказались от проведения пробы с АТР, у одного ребенка реакция на кожную пробу была также отрицательная (наблюдение у фтизиатра на основании результатов туберкулинограммы – «вираж» туберкулиновой пробы), у одного ребенка проба была сомнительная, и 24 ребенка имели положительный результат кожных

проб. Для оценки дискордантных результатов проведен анализ анамнеза 24 детей с отрицательным результатом Т-СПОТ.ТБ и положительным результатом пробы с АТР (средняя папула пробы с АТР $9,9 \pm 2,8$ мм). У восьми детей в анамнезе зафиксировано диспансерное наблюдение у специалистов (5 детей у аллерголога с диагнозами: atopический дерматит, младенческая форма, пищевая сенсibilизация, неполная ремиссия; аллергический ринит, круглогодичный; бронхиальная астма, один ребенок у гастроэнтеролога с доказанным лямблиозом, двое детей у эндокринолога с ожирением экзогенно-конституциональным). У четырех из них к моменту постановки на диспансерный учет у фтизиатра при общем анализе крови обнаружена эозинофилия до 5–16%. У восьми детей диспансерного наблюдения не проводилось, у них также отмечались эозинофилия до 7–8% и/или лимфоцитоз до 52–55%. У одного ребенка с отрицательным тестом Т-СПОТ.ТБ через год наблюдения получен положительный результат, два ребенка в течение 6 месяцев наблюдения без проведения специфической химиопрофилактики показали реверсию результата пробы с АТР из положительного в отрицательный.

В 3-й группе детей ($n = 49$) проведен анализ причин медицинских отводов от скрининговой диагностики кожными пробами (табл.).

Средний возраст детей в 3-й группе составил $6,6 \pm 2,9$ года, соотношение мальчиков и девочек было практически одинаковым (51 и 49% соответственно).

Положительный и сомнительный результат теста Т-СПОТ.ТБ установлен у трех человек (6,1%). У одного ребенка при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены кальцинаты бронхопальмональной группы. У остальных детей проба Т-СПОТ.ТБ дала отрицательный результат.

Группа с детей, родители и законные представители которых отказались от проведения иммунодиагностики кожными пробами в 2020–2022 гг., составила 250 человек (70,6% от всех обследованных Т-СПОТ.ТБ в 2020–2022 гг. в Ярославской области). Средний возраст детей составил $5,9 \pm 3,4$ года, по гендерному признаку различий не установлено (мальчиков 48,8%, девочек 51,2%). По возрасту преобладала группа детей дошкольного возраста 165/250 детей (66,0%).

У одного ребенка выявлены специфические изменения органов дыхания (кальцинаты С3 левого легкого).

При анализе результатов иммунодиагностики в предыдущие годы только у одного ребенка были показания по пробе с АТР для углубленного обследования у фтизиатра (папула 12 мм), результат теста Т-СПОТ.ТБ у ребенка отрицательный. У 24 детей проба с АТР проводилась ранее и результат был отрицательным. Для анализа результатов предшествующей туберкулинограммы были доступны данные 26 детей дошкольного возраста (рис. 1). Показания для наблюдения и углубленного обследования у фтизиатра в предыдущие годы имели только 50% этих детей. Тактику

Таблица

Причины медицинских отводов от кожных иммунологических проб у детей в Ярославской области в 2020–2022 гг. (n = 49)

Нозология	Количество детей
Эпилепсия	6
Спастический церебральный паралич	1
Аутизм	1
Прогрессирующая мышечная дистрофия	1
Синдром Дауна	1
Судорожный синдром	1
Опухоль ствола головного мозга	1
Острый лимфобластный лейкоз	2
Диффузная астроцитома 4-го желудочка	1
Келоидная астроцитома шейного отдела позвоночника	1
Сахарный диабет	1
Гипоталамический синдром с ожирением 4-й степени	1
Бронхиальная астма	2
Атопический дерматит, распространенный	21
Аллергический ринит	2
Ювенильный ревматоидный артрит	2
Синдром Кавасаки	1
Хроническая болезнь почек	1
Тромбоцитопеническая пурпура	1
Нейтропения детского возраста	1
Гематогенная тромбофлебия	1

ведения остальных 50% детей только по пробе Манту определить было крайне затруднительно.

Обсуждение полученных данных

В настоящей работе установлена высокая чувствительность кожных проб (проба Манту, проба с АТР) и лабораторного теста Т-СПОТ.ТБ (100%). Эти результаты соотносятся с ранее опубликованными данными других авторов [7, 9, 10].

В настоящее время высока доля детей с отягощенным аллергологическим анамнезом и патологией различных органов и систем, для которых проведение кожных иммунологических проб противопоказано. В рамках нашей работы удалось проанализировать данные детей с кожной пробой и лабораторным тестом (группа 2) и детей, у которых наличие патологии стало

медицинским противопоказанием для проведения иммунодиагностики кожными пробами (группа 3). Нами обнаружено, что у детей с отягощенным анамнезом целесообразно проводить иммунодиагностику с применением лабораторного метода Т-СПОТ.ТБ. Это заключение согласуется с данными по группам риска детей с сопутствующими заболеваниями при положительных пробах с АТР, Т-СПОТ.ТБ и позволяет выделить категорию детей, которым необходимо проведение превентивной противотуберкулезной химиотерапии [11]. Такой подход позволяет убедить родителей в необходимости лечения и обеспечивает их эффективное взаимодействие с врачами-фтизиатрами.

Результаты иммунодиагностики детей, родители и законные представители которых отказались от проведения кожных проб в 2020–2022 гг. в Ярославской области, показывают, что проба Манту имеет крайне ограниченные возможности для выделения детей дошкольного возраста с повышенным риском развития туберкулеза. Применение теста Т-СПОТ.ТБ позволило провести диагностику у 250 детей, большинство которых ранее не обследовались или обследовались крайне нерегулярно. При этом выявлен один случай локального туберкулеза. В случае отказа от кожных проб тест Т-СПОТ.ТБ может использоваться как основной метод скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков.

Выводы

Данные проведенного нами ретроспективного исследования позволяют заключить, что тест Т-СПОТ.ТБ как метод раннего выявления латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза является оптимальной

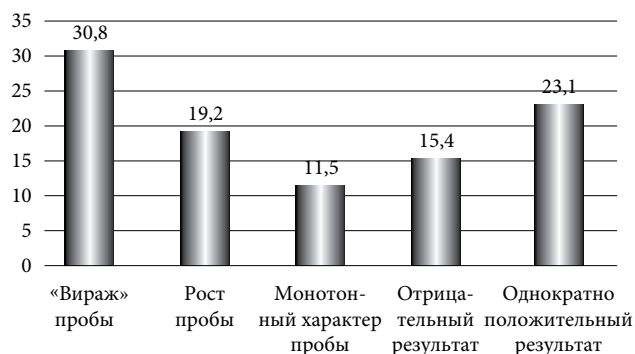


Рис. 1. Результаты пробы Манту у детей, чьи родители и законные представители отказались от проведения кожных проб в 2020–2022 гг. с отрицательным результатом Т-СПОТ.ТБ (%).

альтернативой для детей из групп риска при отказе от скрининговой иммунодиагностики, наличии медицинских отводов или противопоказаний для проведения кожных проб.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АСА

Сбор и обработка материала – АСА, ТА, ВЛА, ВАС

Написание текста – АСА, ВАС

Редактирование – АСА, ВЛА, ВАС

Литература / References

1. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67
2. Аксёнова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру*. 2017;144(15):9–15. [Aksenova VA, Levi DT, Alexandrova NV, Kudlay DA, Baryshnikova LA, Klevno NI. Tuberculosis in children: modern methods of prevention and early diagnosis. *Doctor.Ru*. 2017;144(15):9–15 (In Russ.)].
3. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачёв, С.Б. Пономарёв. М.: РИОЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с. [Resources and activities of anti-tuberculosis organizations in the Russian Federation in 2019–2020 (statistical materials) / OB Nechaeva, IM Son, AV Gordina, SA Sterlikov, DA Kucheryavaya, AV Dergachev, SB Ponomarev. Moscow: RIO TsNPIOIZ, 2021. – 112 p. (In Russ.)].
4. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. [Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74. (In Russ.)]. doi:10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2017 No. 124n “Announcement of the procedure and deadline for conducting preventive examinations of citizens for detecting tuberculosis” (In Russ.)].
6. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2). URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2> (Accessed September 29, 2022).
7. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–9. [Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience of its application in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2020;99(3):121–9. (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129
8. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Довгальук И.Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(5):46–52. [Starshinova AA, Ananiev SM, Ovchinnikova YuE, Korneva NV, Dovgalyuk IF. Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(5):46–52. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52
9. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(2):S65.
10. Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U, et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int J Mycobacteriol*. 2018;7:32–9.
11. Еременко Е.П., Сергеева И.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции *in vitro* в решении вопроса о назначении превентивной химиотерапии. *Детские инфекции*. 2020;19(3):34–8. [Eremenko EP, Sergeeva IA, Borodulin BE, Amosova EA. Immunodiagnostics of tuberculosis infection in vitro in solving the issue of prescribing preventive chemotherapy. *Children infections*. 2020;19(3):34–8. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-34-38

УДК 616-002.5-053.3.3/4-079.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-54-57



TREC – персонализированный предиктор риска туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста

С.В. Смердин¹, М.А. Плеханова¹, О.А. Калинина², Р.И. Луданный¹, С.В. Лазебный¹,
П.Н. Филиппов¹, А.В. Казаков³, Д.А. Кудлай^{4,5}, А.Д. Пахлавонova³

¹ Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия

² Малаховский детский туберкулезный санаторий, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

⁴ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁵ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Цель: выполнить количественную оценку показателей TREC и KREC у детей раннего и дошкольного возраста с туберкулезной инфекцией (ТИ). **Материал и методы.** Проведено проспективное, поперечное исследование в 2022 г. Группу наблюдения составили 87 детей раннего и дошкольного возраста из контакта с больными туберкулезом (ТБ): 27 – с установленным диагнозом ТБ, 34 – дети с наличием ТИ по результатам туберкулинодиагностики без признаков локального специфического процесса, 26 – дети без признаков ТИ по результатам кожных проб и локального процесса (условно здоровые дети). **Результаты.** Определены факторы, значимые при оценке ТИ: противотуберкулезная терапия ($F = 42,001$; $p = 0,000001$), положительная или отрицательная реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный при проведении внутрикожного теста ($F = 39,394$; $p = 0,000001$), высокий уровень TREC в крови ($F = 12,707$; $p = 0,000001$), наличие реакции на туберкулин ($F = 10,625$; $p = 0,000006$) и уровень KREC ($F = 3,182$; $p = 0,039$). **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать количество TREC в качестве персонализированного предиктора риска прогрессирования ТИ у детей раннего и дошкольного возраста.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, специфический иммунный ответ, противотуберкулезная терапия, кольцевые ДНК, TREC, KREC, иммунодиагностика

Поступила в редакцию 07.10.22. Получена после доработки 24.10.22. Принята к печати 22.11.22

Для цитирования: Смердин С.В., Плеханова М.А., Калинина О.А., Луданный Р.И., Лазебный С.В., Филиппов П.Н., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Пахлавонova А.Д. TREC – персонализированный предиктор риска туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:54–57. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-54-57

Для корреспонденции: Плеханова Мария Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по научно-клинической работе Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера (127055, г. Москва, пл. Борьбы, 11, стр. 1); ORCID: 0000-0003-1687-7598; тел.: +7 (913) 664-66-20; e-mail: plekhanovama@mokptd.ru

TREC as a personalized tuberculosis predictor in infants and preschool children

S.V. Smerdin¹, M.A. Plekhanova¹, O.A. Kalinina², R.I. Ludanny¹, S.V. Lazebny¹, P.N. Filippov¹,
A.V. Kazakov³, D.A. Kudlay^{4,5}, A.D. Pahlavonova³

¹ Moscow regional clinical tuberculosis dispensary, Moscow, Russia; ² Malakhovsky children's tuberculosis sanatorium, Moscow, Russia; ³ National medical research center for phthisiopulmonology and infectious diseases, Moscow, Russia; ⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ⁵ National Research Center – Institute of Immunology of Federal Medical-Biological Agency (Institute of Immunology of FMBA), Moscow, Russia

Aim. Quantitative assessment of TREC and KREC in infants and preschool children infected with tuberculosis infection (TI). **Material and methods.** A prospective cross-sectional study was conducted in 2022. The observation group consisted of 87 children of early childhood age in contact with TB patients, of whom 27 were diagnosed with TB, 34 were tested positive to TB based on skin tests without signs of a local specific process (TI), 26 were children without signs of tuberculosis infection according to the results of skin tests and local process (conditionally healthy children). **Results.** The following factors significant in the assessment of tuberculosis infection were determined: anti-tuberculosis therapy ($F = 42.001$; $p = 0.000001$); positive or negative response to the tuberculosis recombinant allergen (RTA) during an intradermal test ($F = 39.394$; $p = 0.000001$); high TREC levels in the blood ($F = 12.707$; $p = 0.000001$); the presence of a tuberculin response ($F = 10.625$; $p = 0.000006$); and KREC levels ($F = 3.182$; $p = 0.039$). **Conclusions.** According to the obtained results, TREC levels can be considered as a personalized risk predictor of tuberculosis infection in infants and preschool children.

Keywords: children, tuberculosis infection, specific immune response, anti-tuberculosis therapy, DNA circle, TREC, KREC, immunodiagnostics

Received 7 October 2022. Revised 24 October 2022. Accepted 22 November 2022

For citation: Smerdin S.V., Plekhanova M.A., Kalinina O.A., Ludanny R.I., Lazebny S.V., Filippov P.N., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pahlavonova A.D. TREC as a personalized tuberculosis predictor in infants and preschool children. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:54–57. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-54-57

Corresponding author: Maria A. Plekhanova, MD, Associate Professor, Deputy chief physician for scientific and clinical work of the Moscow regional clinical tuberculosis dispensary (11, p. 1, Borby square, Moscow, 127055, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1687-7598; phone: +7 (913) 664-66-20; e-mail: plekhanovama@mokptd.ru

В защите от туберкулеза (ТБ) важную роль играют генетические факторы, регулирующие иммунные механизмы [1, 2]. При этом распознавание прогрессирования туберкулезной инфекции (ТИ), а также разделение латентного и активного ТБ по спектру клинических проявлений не представляется возможным даже с учетом известных факторов риска, но такую возможность могли бы предоставить разработанные диагностические тесты для оценки напряженности специфического иммунитета [3]. Риск ТБ в первую очередь необходимо рассматривать среди людей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), но при этом подтвержденные оценки персонализированного риска практически отсутствуют [4, 5].

Оптимизация борьбы с ТИ требует внедрения новых диагностических инструментов. Таким подходом может стать метод количественной оценки кольцевых участков ДНК, побочных продуктов реаранжировки генов антиген-распознающих рецепторов Т-клеток – TREC (T-cell receptor excision circle) и В-клеток – KREC (kappa-deleting recombination excision circle), отражающий функциональное состояние клеточного иммунитета в реальном времени. В настоящее время интерес к мультиплексному анализу TREC и KREC направлен в первую очередь на диагностику инфекционного процесса, мониторинг первичных иммунодефицитных состояний и других расстройств иммунной системы [6, 7, 8].

Цель исследования состояла в количественной оценке TREC и KREC у детей раннего и дошкольного возраста с ТИ.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, поперечное. Работа выполнена в 2022 г. на базе ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ МО «Малаховский детский туберкулезный санаторий», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер». На проведение исследований получено разрешение локального этического комитета ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (протокол № 4 от 15.12.2021 г.). Для участия детей в исследовании от родителей или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие.

В исследование включено 87 детей из контакта с больными ТБ, которые разделены на три группы: 1-я группа ($n = 27$) – дети с установленным диагнозом ТБ, 2-я группа ($n = 34$) – дети с наличием ТИ

по результатам туберкулинодиагностики без признаков локального специфического процесса; 3-я группа ($n = 26$) – дети без признаков ТИ по результатам кожных проб и локального процесса (условно здоровые дети). Средний возраст детей составил $5,6 \pm 0,205$ года.

Всем пациентам проводилась комплексная оценка состояния здоровья. Обследование включало стандартные общеклинические, клинико-рентгенологические и лабораторные исследования согласно Приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. и клиническим рекомендациям по ЛТИ [9]. Кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ (ППД-Л), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест® АТР, CFP10-ESAT6 0,2 мкг) проводили на момент включения в исследование. Согласно определению ВОЗ 2022 года, ТИ представляет состояние стойкого иммунного ответа на стимуляцию антигенами микобактерий туберкулеза без признаков клинических проявлений ТБ. Проба с АТР по данным многих авторов позволяет дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергию у детей аналогично лабораторным иммунологическим тестам, рекомендованным для выявления ТИ в мире [10, 11].

Среди всех обследованных детей 10 пациентов (11,5%) получали противотуберкулезную терапию, из них 8 человек входили в группу 1; два ребенка – в группу 2 (были исключены из последующего анализа). Все дети групп 2 и 3 находились в специализированном санатории по контакту с больными ТБ. В период забора крови ни один пациент, включенный в исследование, не имел проявлений острой респираторной инфекции или обострения аллергического заболевания.

Всем детям провели молекулярно-генетическое исследование: выделение ДНК и количественное определение TREC и KREC. Выделение ДНК выполняли из сухого пятна крови (кровь собирали на ДНК-карты, «Алкор Био» РУ РФ № РЗН 2016/4615) согласно инструкции набора для выделения ДНК из сухих пятен «Экстра-ДНК-Био», а определение TREC и KREC – согласно инструкции набора реагентов для диагностики *in vitro* «Иммуно-БиТ» для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-002-17608775-2021.

Для проведения статистической обработки фактического материала применялись методы статистического анализа с использованием пакета программ BioStat LE 7.6.5.0, NCSS 2022, v22.0.4. Определяли $M \pm SEM$; доверительный интервал с уровнем $p = 0,95$ (95% CI) и медиану (ME); квартиль верхний и нижний $p = 0,25$ и $p = 0,75$ (Q 25% : Q 75%). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для оценки значимости признаков применяли дисперсионный анализ.

Результаты исследования

При распределении полученных значений копий TREC и KREC на 10^5 клеток в сухих пятнах крови мы учитывали показатели квартилей [12]: верхнего и нижнего (Q 25% : Q 75%). У детей раннего и дошкольного возраста в группе условно здоровых (3-я группа) для TREC нижняя граница соответствовала 175, верхняя – 760. Для KREC: нижняя граница – на уровне 540, верхняя – 2170.

Во второй группе детей с ТИ, не получающих противотуберкулезную терапию ($n = 32$), установили TREC/ 10^5 PBMC на среднем уровне $576,6 \pm 65,7$ и KREC/ 10^5 PBMC – $1590,5 \pm 245,3$. Сравнивая результаты TREC/ 10^5 PBMC с показателями детей группы 3, значимых различий не было установлено ($t = 2,005$; $p = 0,205$), так же как и по показателям KREC/ 10^5 PBMC ($t = 2,005$; $p = 0,938$).

При анализе результатов «Иммуно-БиТ» у детей первой группы с ТБ установлено, что до начала противотуберкулезной терапии ($n = 19$) средний уровень TREC/ 10^5 PBMC составил $1142,8 \pm 166,6$, а KREC/ 10^5 PBMC – $2156,6 \pm 385,2$. Сравнивая результаты TREC/ 10^5 PBMC больных туберкулезом с показателями детей без ТИ, установили значимые различия ($t = 2,02$; $p = 0,00008$).

Среди детей группы 2, не получающих противотуберкулезную терапию, по результатам количественного определения ДНК TREC/ 10^5 PBMC с учетом верхней границы показателя в 9 случаях (28,1%) установили уровень выше верхней границы референсных значений, средний уровень составил $992,1 \pm 99,4$, что статистически значимо выше, чем в группе 3 ($t = 2,035$; $p = 0,00002$), при этом различий с показателями больных ТБ не было установлено ($t = 2,056$; $p = 0,531$). Средний уровень KREC/ 10^5 PBMC $1647,9 \pm 380,7$ был в пределах референсных значений.

В остальных случаях ($n = 23$) у детей с ТИ средний уровень TREC/ 10^5 PBMC составил $384,3 \pm 38,4$, а KREC/ 10^5 PBMC – $1455,0 \pm 316,1$, при этом показатели были в пределах установленных референсных значений. Сравнивая эти результаты с результатами больных ТБ, установили значимые различия ($t = 2,05$; $p = 0,00003$), но, сравнивая с показателями детей без ТИ, различий не было установлено ($t = 2,02$; $p = 0,285$).

Были выделены основные признаки, связанные с туберкулезной инфекцией: наличие или отсутствие противотуберкулезной терапии, результаты пробы с АТР, с ППД-Л и количество TREC и KREC.

Дисперсионный анализ показал, что все признаки вносили значимый вклад в оценку ТИ, которые распределились по уровню значимости: противотуберкулезная терапия ($F = 42,001$; $p = 0,000001$), реакция на АТР ($F = 39,394$; $p = 0,000001$), уровень TREC ($F = 12,707$; $p = 0,000001$), реакция на ППД-Л ($F = 10,625$; $p = 0,000006$), менее значимым признаком был уровень KREC ($F = 3,182$; $p = 0,039$).

Обсуждение полученных данных

Отсутствие эффективных инструментов, в том числе «золотого стандарта», для диагностики и прогнозирования перехода ТИ в активное состояние [13] свидетельствует о необходимости поиска дополнительных методов. Оценка состояния клеточного иммунитета позволяет предположить течение ТБ у детей [14], для оценки функционального состояния клеточного иммунитета в реальном времени мы обратили внимание на количественный анализ кольцевых фрагментов ДНК TREC и KREC [6].

Необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени исследований, направленных на оценку уровня эксцизионных колец ДНК TREC и KREC у детей раннего и дошкольного возраста при наличии ТИ не проводилось. Оценивая уровень TREC и KREC у детей раннего и дошкольного возраста при наличии ТИ, мы учитывали результаты специфических иммунологических тестов – внутрикожных тестов с туберкулином и Диаскинтестом. Определив верхние границы уровня TREC у детей с ТИ, мы дополнительно установили в каждом третьем случае (28,1%) активацию Т-клеточного иммунного ответа. Учитывая, что высокий уровень TREC среди детей с наличием ТИ, не получающих противотуберкулезную терапию, соответствовал уровню при развитии ТБ. При этом у каждого пятого ребенка (22,2%) высокий уровень TREC совпал с положительной реакцией на пробу с АТР, подтверждая высокий риск развития ТБ.

Определение показателей TREC и KREC отражает текущее состояние иммунной системы. Согласно нашим данным, определение высокого уровня TREC у детей раннего и дошкольного возраста с ТИ свидетельствует об активности инфекции и может рассматриваться в качестве персонализированного маркера (предиктора) для оценки риска прогрессирования ТИ.

Таким образом, определение уровня TREC у детей позволяет дифференцированно подойти к определению риска прогрессирования ТБ.

Заключение

При диагностике TREC и KREC у детей раннего и дошкольного возраста с ТИ было установлено, что часть пациентов имеет высокий уровень TREC, соответствующий уровню напряженности клеточного иммунитета при ТБ. Эти данные позволяют рассматривать показатель TREC в качестве персонализированного предиктора риска прогрессирования ТИ.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ССВ, КДА, ПМА

Сбор и обработка материала – КОА, ЛРИ, ЛСВ, ФПН, КАВ, ПАД

Статистическая обработка данных – ПМА, ЛРИ

Написание текста – ПМА

Редактирование – ССВ, КДА

Литература / References

1. Delbridge LM, O’Riordan MX. Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr. Opin. Immunol.* 2007;19(1):10–6. doi: 10.1016/j.coi.2006.11.005
2. van den Berg TK, Yoder JA, Litman GW. On the origins of adaptive immunity: innate immune receptors join the tale. *Trends Immunol.* 2004;25(1):11–6. doi: 10.1016/j.it.2003.11.006
3. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, Ma S, Meermeier E, Lewinsohn DM, Sherman DR. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00021-18. doi: 10.1128/CMR.00021-18
4. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavilinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, Altet N, Diel R, Dobler CC, Dominguez J, Doyle JS, Erkens C, Geis S, Halder P, Hauri AM, Hermansen T, Johnston JC, Lange C, Lange B, van Leth F, Muñoz L, Roder C, Romanowski K, Roth D, Sester M, Sloot R, Sotgiu G, Woltmann G, Yoshiyama T, Zellweger JP, Zenner D, Aldridge RW, Copas A, Rangaka MX, Lipman M, Noursadeghi M, Abubakar I. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med.* 2020;26(12):1941–9. doi: 10.1038/s41591-020-1076-0
5. Плеханова М.А., Ткачук А.П., Пацула Ю.И., Смердин С.В. Полиморфный вариант гена IFNG и уровень антиген-специфической продукции интерферона-γ у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;(1):28–33. [Plekhanova MA, Tkachuk AP, Patsula UI, Smerdin SV. Polymorphic variant of the IFNG-gene and the level of antigen-specific production of interferon-γ in children. *Pacific Medical Journal.* 2021;1:28–33 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-28-33
6. Хачирова Л.С., Барычева Л.Ю., Кубанова Л.Т., Гордукова М.А., Голубева М.В., Караулов А.В. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений у новорожденных. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(4):631–5. [Khachirova LS, Barycheva LY, Kubanova LT, Gordukova MA, Golubeva MV, Karaulov AV. Diagnostic significance of excision rings of T- and B-cell receptor gene rearrangement for the diagnosis of immune disorders in newborns. *Medical News of the North Caucasus.* 2019;14(4):631–5 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2019.14157
7. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андронova Н.В., Анисимова Е.Н., Головкин А.С., Демин Д.В., Здзитовецкий Д.Э., Калинина Ю.С., Каспаров Э.В., Козлов И.Г., Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Н.С., Продеус А.П., Старикова Э.А., Черданцев Д.В., Чесноков А.Б., Шестерня П.А., Борисов А.Г. *Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов.* Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с. [Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Andronova NV, Anisimova EN, Golovkin AS, Demina DV, Zdzitovetsky DE, Kalinina YuS, Kasparov EV, Kozlov IG, Korsunsky IA, Kudlay DA, Kuzmina TYu, Minoranskaya NS, Prodeus AP, Starikova EA, Cherdantsev DV, Chesnokov AB, Gear PA, Borisov AG. *Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists.* Krasnoyarsk: Polikor, 2021. 563 p. (In Russ.)].
8. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, Kudlay D, Korsunsky I, Beleniuk V, Borisov A. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses.* 2022;14(3):646. doi: 10.3390/v14030646.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2015. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in children. – Moskva: Zdorov’e cheloveka; 2015. (In Russ.)].
10. Аксёнова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру.* 2017;15(144):9–15 [Aksyonova VA, Levi DT, Alexandrova NV, Kudlay DA, Baryshnikova LA, Klevno NI. Tuberculosis in children: modern methods of prevention and early diagnosis. *Doctor.Ru.* 2017;15(144):9–15 (In Russ.)].
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022 URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056084> (Accessed 23.10.2022).
12. Образцов И.В., Фёдорова Л.А., Продеус А.П., Кудлай Д.А., Корсунский И.А. Референсные значения концентрации TREC и KREC у детей и подростков в возрасте 1–17 лет. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100 (6):38–45. [Obraztsov IV, Fedorova LA, Prodeus AP, Kudlay DA, Korsunsky IA. Reference values for the concentration of TREC and KREC in children aged 1–17 years. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2021;100(6):38–45. (In Russ.)].
13. Cliff JM, Kaufmann SH, McShane H, van Helden P, O’Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol Rev.* 2015;264(1):88–102. doi: 10.1111/imr.12269
14. Plekhanova MA. Adaptive immunity and genetic aspects of tuberculosis in children. *Bulletin of RSMU.* 2017;5:34–40. doi: 10.24075/brsmu.2017-05-03

УДК 616-002.5-07-053.2/.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-58-62



Организация скрининга латентной туберкулезной инфекции у детей в мегаполисе

Т.А. Севостьянова^{1,2}, Л.Ф. Шамуратова¹, О.В. Зубова¹, Л.В. Слогодская^{1,3}, М.П. Корчагин²¹ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель. Обеспечение скринингового обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию в городе Москве с применением современных иммунодиагностических методов. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты организации массового скрининга на туберкулез детского населения мегаполиса при помощи кожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) на протяжении 2019–2021 гг. и показатели заболеваемости детей туберкулезом в г. Москве. **Результаты.** Внедрение массового скрининга детского населения на туберкулез при помощи кожной пробы с АТР и последующая работа с группами риска способствовали снижению числа впервые выявленных больных туберкулезом детей. В 2019–2021 гг. показатель заболеваемости детей туберкулезом в мегаполисе не превышал 3,8, а среди детей постоянных жителей – 1,2–2,1 на 100 тысяч детей 0–17 лет. Показатели риска первичного инфицирования детей в возрасте от 1 до 7 лет по пробе Манту (в 2019 г. – 0,37%, 2020 г. – 0,47%, 2021 г. – 0,35%) и распространения латентной туберкулезной инфекции по результатам скрининга при помощи кожной пробы с АТР в возрасте от 8 до 17 лет за 2019–2021 гг. (не более 0,3%) указывают на стабильно благоприятную эпидемиологическую ситуацию по распространению туберкулезной инфекции в городе. **Заключение.** Создание эффективно действующей системы мониторинга за профилактическими осмотрами детей мегаполиса на туберкулез способствовало выявлению латентной туберкулезной инфекции до развития локальных форм туберкулеза, а последующее проведение профилактических мероприятий в группах риска способствовало снижению показателя заболеваемости туберкулезом среди детей.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, дети, иммунодиагностика, скрининг, организация

Поступила в редакцию 18.09.22. Получена после доработки 05.10.22. Подписана к печати 07.11.22

Для цитирования: Севостьянова Т.А., Шамуратова Л.Ф., Зубова О.В., Слогодская Л.В., Корчагин М.П. Организация скрининга латентной туберкулезной инфекции у детей в мегаполисе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:58–62. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-58-62

Для корреспонденции: Шамуратова Луиза Фазыловна – к.м.н., заведующая отделением организации фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (107014, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10); ORCID: 0000-0002-4808-0658; e-mail: l.shamuratova@yandex.ru

A screening study of latent tuberculosis infection in children in a metropolis city

Т.А. Sevostyanova^{1,2}, L.F. Shamuratova¹, O.V. Zubova¹, L.V. Slogotskaya^{1,3}, M.P. Korchagin²¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia; ² Russian National Research MedicalUniversity named after N. I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Objective. To carry out a screening study among children and adolescents for tuberculosis infection in the city of Moscow using modern immunodiagnostic methods. **Materials and methods.** The results of a mass screening study for tuberculosis prevalence in the pediatric population of a metropolis city were analyzed. The study was conducted during 2019–2021 in Moscow using the Mantoux skin test with 2 TE PPD-L and a skin test with a recombinant tuberculosis allergen (RTA), as well as the indicators of tuberculosis incidence in children. **Results.** The introduction of mass screening for tuberculosis based on RTA among the pediatric population and subsequent work with the identified risk groups contributed to a decrease in the number of newly-diagnosed cases. In 2019–2021, the incidence of tuberculosis among children in Moscow did not exceed 3.8 per 100 thousand children aged 0–17 years, with this number varying from 1.2 to 2.1 among permanent residents. The risk indicators of primary infection among children aged 1–7 according to the Mantoux test (0.37% in 2019, 0.47%, in 2020, and 0.35% in 2021) and the prevalence of latent tuberculosis according to the results of screening based on RTA among children aged 8–17 in 2019–2021 (no more than 0.3%) indicate a stable epidemiological situation as regards tuberculosis infection in the city. **Conclusions.** The development of an effective monitoring system for preventive tuberculosis screening among urban pediatric populations contributed to the detection of latent tuberculosis cases prior to the development of its local forms. The subsequent implementation of preventive measures in risk groups allowed the incidence of tuberculosis among children to be reduced.

Keywords: tuberculosis infection, children, immunodiagnostics, screening, organization

Received 18 September 2022. Revised 5 October 2022. Accepted 7 November 2022

For citation: Sevostyanova T.A., Shamuratova L.F., Zubova O.V., Slogotskaya L.V., Korchagin M.P. A screening study of latent tuberculosis infection in children in a metropolis city. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:58–62. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-58-62

Corresponding author: Luiza F. Shamuratova, PhD, head of the department of the organization of phthisiopediatric care of the organizational and methodological department for the organization and control of anti-tuberculosis measures of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health (10, Stromynka Str., Moscow, 107014, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4808-0658; phone: +7 (499) 268-09-90; e-mail: l.shamuratova@yandex.ru

Приоритет профилактики в сфере охраны здоровья детей является одним из основных принципов охраны здоровья граждан в РФ [1]. Согласно современным требованиям законодательства по санитарно-эпидемиологическому благополучию и предупреждению распространения туберкулеза, детское население подлежит обязательному ежегодному профилактическому обследованию на туберкулез [2, 3, 4]. Предупреждение новых случаев заболевания туберкулезом детей и подростков является основой противотуберкулезных мероприятий, что достигается прежде всего работой с группами повышенного риска по заболеванию туберкулезом и среди лиц с выявленной латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ).

В условиях улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в г. Москве интенсивные миграционные потоки населения в мегаполисе с более чем 12-миллионным населением как внутри города, так и связанные с миграцией из других субъектов РФ, стран ближнего и дальнего зарубежья приводят к одномоментному транзитному и постоянному заносу неучтенной и невыявленной туберкулезной инфекции [5, 6]. Это способствует инфицированию детей микобактериальной инфекцией и возникновению новых случаев заболевания туберкулезом.

Цель работы: обеспечение скринингового обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию в условиях мегаполиса с применением современных иммунодиагностических методов для предупреждения заболевания детей туберкулезом и улучшения эпидемиологической ситуации.

Материалы и методы

Использованы данные ежемесячных и ежеквартальных отчетов о профилактическом обследовании в г. Москве детей от 1 до 17 лет (включительно) при помощи кожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (кожная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) и кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (кожная проба с АТР) за 2017–2021 гг., формы федерального статистического наблюдения № 8 и 33 по г. Москве, материалы аналитических обзоров.

В ходе исследования использованы стандартные методы статистической обработки данных. Статистическую и графическую обработку результатов проводили с использованием приложения Excel (Microsoft Office 365) и программы IBM SPSS Statistics, version 26.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Государственной системой здравоохранения г. Москвы предусмотрено оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи детям в 52 детских городских поликлиниках. Основной их функцией по противотуберкулезной помощи является раннее выявление туберкулезной инфекции. Дети, посещающие образовательные организации, имеют возможность пройти ежегодное обследование на туберкулез при массовом скрининге; обследование неорганизованного детского населения проводится в индивидуальном порядке.

В ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (МНПЦБТ) противотуберкулезная помощь детям осуществляется на всех этапах – амбулаторном, стационарном, санаторно-реабилитационном. Первичная специализированная медико-санитарная помощь по профилю «фтизиатрия» осуществляется в 12 детских диспансерных фтизиатрических отделениях, на базе 8 филиалов МНПЦБТ в каждом округе города, а также детском консультативно-диагностическом отделении МНПЦБТ и в кабинетах раннего выявления и профилактики туберкулеза МНПЦБТ на базе ДГП. По данным 2021 г., численность обслуживаемого детского населения по филиалам МНПЦБТ составила 1 718 960 чел., в т.ч. 1 395 955 чел. в возрасте до 14 лет и 323 005 чел. в возрасте от 15 до 17 лет.

До 1 сентября 2017 г. кожная проба с АТР выполнялась только детям с положительной реакцией на пробу Манту, и детям и подросткам из групп повышенного риска заболевания туберкулезом, в соответствии с приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 17.04.2015 № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу» [7].

В целях реализации приказа Минздрава России от 21.03.2017 № 124-н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза», в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы с 1 сентября 2017 г. началось дифференцированное проведение профилактических осмотров на туберкулез детей в зависимости от возраста: детей в возрасте от 8 до 17 лет (включительно) обследовали при помощи кожной пробы с АТР. Детей от 1 до 7 лет (включительно) продолжали обследовать при помощи пробы Манту. Помимо этого профилактические осмотры на туберкулез подростков от 15 до 17 лет проводили при помощи флюорографии/рентгенографии органов грудной клетки.

В целях совершенствования организации работы разработаны и внедрены в практику врачей-фтизиатров ряд нормативных актов, регламентирующих проведение противотуберкулезных мероприятий у детей, включая группы риска, в условиях мегаполиса. Так, приказом МНПЦБТ от 13.09.2018 № 381 «Об усилении контроля за иммунодиагностикой и вакцинопрофилактикой туберкулеза среди детского населения г. Москвы» внедрены отчетные формы для учета охвата детей иммунодиагностикой при помощи пробы Манту и пробы с АТР.

Начиная с 2018 г. полностью осуществлен переход на обследование детей от 8 до 17 лет при помощи кожной пробы с АТР.

По данным массового скринингового обследования детей от 8 до 17 лет на туберкулез в 2018 г. доказаны высокая специфичность пробы с АТР и высокая выявляемость туберкулеза, посттуберкулезных изменений и ЛТИ с помощью пробы с АТР [8].

В связи с новым подходом к обследованию детей разного возраста при помощи кожной пробы Манту и кожной пробы с АТР возникла необходимость принятия в г. Москве нормативного акта регионального уровня, регламентирующего проведение профилактических осмотров детей на туберкулез, включая группы высокого риска, с учетом современных требований, особенностей мегаполиса и организации медицинской помощи.

Для организации скрининга детского населения мегаполиса на туберкулез был разработан и внедрен в практику медицинских учреждений первичной медико-санитарной помощи и специализированных учреждений приказ уполномоченного органа государственной власти субъекта РФ в сфере здравоохранения – Департамента здравоохранения города Москвы от 13.12.2019 № 1072 «О проведении профилактических медицинских осмотров детей и подростков в целях раннего выявления туберкулеза в городе Москве» [9]. В настоящем приказе предусмотрен дифференцированный подход к массовому скринингу и обследованию детского населения, в т. ч. из групп высокого риска по туберкулезу, исходя из возраста и методов обследования; маршрутизация пациентов, нуждающихся в дообследовании; формы ежемесячных и квартальных отчетов. Определены методы и кратность обследования детей и подростков на туберкулез.

Начиная с 2019 г. введены единые формы отчетов по скринингу детей от 1 до 17 лет на туберкулез, которые предоставляют медицинские организации в МНПЦБТ. Обеспечен дистанционный доступ в единую сетевую папку для создания отчетов, что значительно уменьшило число ошибок и сократило время для формирования сводных данных.

По данным 2019–2021 гг. получены следующие результаты скрининга.

В 2019 г. в мегаполисе обследовано при помощи пробы Манту 711 869 чел., или 95,9% от подлежащих в возрасте 1–7 лет. Положительные реакции получены у 513 814 (72,2%) (95% ДИ: 72,1–72,3). Из них 22 321

(3,9%) дообследованы при помощи пробы с АТР; положительный результат выявлен у 398 (1,8%) (95% ДИ: 1,6–1,9). Из 398 детей впервые выявлен 31 (7,8%) случай туберкулеза, 48 детей (12,0%) – с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями, 319 детей (80,2%) – с ЛТИ.

При помощи кожной пробы с АТР в 2019 г. обследовано 904 757 чел. 8–17 лет, или 96,8% от подлежащих. Сомнительные и положительные реакции на АТР получены у 3047 (0,34%) (95% ДИ: 0,32–0,35), из них впервые выявлено 37 (1,2%) случаев туберкулеза, 121 (4,0%) случай остаточных изменений после спонтанно излеченного туберкулеза, 2 889 (94,8%) лиц с ЛТИ.

В более углубленном проведенном ранее исследовании при сравнении скрининга детей на туберкулез за 2019 г. и по двухэтапной схеме в 2014 г. (1-й этап – всем детям и подросткам выполнялась проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, 2-й этап – лицам с нарастанием реакции на пробу Манту проводилась кожная проба с АТР), было показано, что проба с АТР при скрининге позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза. При этом показатель выявляемости больных туберкулезом, лиц с посттуберкулезными изменениями и латентной инфекцией в десятки раз выше среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР по сравнению с пробой Манту. Проведение превентивной терапии лицам с положительной реакцией на АТР привело практически к отсутствию заболевания у них [10].

Для предупреждения снижения охвата детей скринингом на туберкулез в условиях пандемии COVID-19 в соответствии с приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 07.08.2020 № 777 «Об усилении мероприятий по профилактике и выявлению туберкулеза в условиях выхода из режима самоизоляции по новой коронавирусной инфекции COVID-19» определены группы детского населения, подлежащие обследованию на туберкулез в индивидуальном порядке в условиях распространения COVID-19.

В 2020 г. обследовано при помощи пробы Манту 691 006 или 96% от подлежащих детей в возрасте 1–7 лет. Положительные реакции на пробу Манту получены у 460 209 (66,6%) (95% ДИ: 66,5–66,7). Из них 13 277 (2,9%) дообследованы при помощи пробы с АТР; положительный результат на пробу с АТР выявлен у 313 (2,4%) (95% ДИ: 2,1–2,6). Из 313 детей впервые выявлено 29 (9,3%) случаев туберкулеза, 27 (8,6%) – с впервые выявленными остаточными изменениями перенесенного туберкулеза, 257 (82,2%) – с ЛТИ.

При помощи пробы с АТР в 2020 г. обследовано 916 658 чел. 8–17 лет, или 89% от подлежащих. Сомнительные и положительные реакции на АТР получены у 1718 (0,19%) (95% ДИ: 0,18–0,2), из них впервые выявлено 12 (0,8%) случаев туберкулеза, 56 (3,7%) случаев остаточных изменений после спонтанно излеченного туберкулеза, 1432 (95,5%) лиц с ЛТИ.

Для более эффективного взаимодействия с амбулаторной службой по вопросам профилактики

туберкулеза в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 г. проведена проверка внедиспансерной работы участковых врачей-фтизиатров в 38 детских поликлиниках г. Москвы. Работа большинства врачей-фтизиатров признана удовлетворительной, замечания и рекомендации учтены в работе.

В 2021 г. в г. Москве обследовано при помощи пробы Манту 761 055, или 96,6% от подлежащих детей в возрасте 1–7 лет. Положительные реакции на пробу Манту получены у 508 572 (66,8%) (95%ДИ: 66,7–66,9). Из них 25 433 (5,0%) дообследованы при помощи пробы с АТР; положительный результат на пробу с АТР выявлен у 439 (1,7%) (95%ДИ: 1,6–1,9). Из 439 детей впервые выявлено 33 (7,5%) случаев туберкулеза, 27 (6,2%) – с впервые выявленными остаточными изменениями перенесенного туберкулеза, 379 (86,3%) – с ЛТИ.

При помощи пробы с АТР в 2021 г. обследовано 1 071 024 чел. 8–17 лет, или 95,4% от подлежащих. Сомнительные и положительные реакции на АТР получены у 2210 (0,21%) (95% ДИ: 0,2–0,22), из них впервые выявлено 29 (1,3%) случаев туберкулеза, 83 (3,4%) случая остаточных изменений после спонтанно излеченного туберкулеза, 2098 (94,9%) лиц с ЛТИ.

Всего в период с 2018 по 2021 г. в г. Москве для выявления ЛТИ проведено 3 787 008 проб с АТР среди детей 1–17 лет, или в 4,2 раза больше, чем в период с 2013 по 2017 г. (899 380) (рис. 1).

Обсуждение полученных данных

Внедрение нового нормативного документа [8] позволило организовать профилактические осмотры детского населения мегаполиса на туберкулез с обеспечением охвата современными иммунодиагностическими методами не менее 95%.

Скрининговое обследование при помощи кожной пробы с АТР позволяет своевременно выявлять детей, нуждающихся в углубленном обследовании у врача-фтизиатра и последующем диспансерном наблюдении, а также осуществлять «обратную связь»

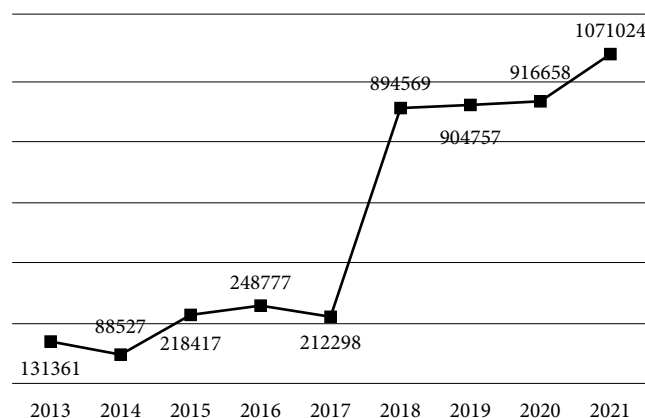


Рис. 1. Число кожных проб с АТР, проведенных в 2013–2021 гг.

с амбулаторно-поликлинической сетью по результатам скрининга.

За последние годы (2018–2021 гг.) заболеваемость детей не превышает 4,0 на 100 тысяч детей 0–17 лет, а среди детей постоянных жителей остается на низких цифрах – 1,2–2,1 на 100 тысяч детей 0–17 лет. Так, в 2021 г. в 115 (79%) из 146 районов г. Москвы не выявлено ни одного случая туберкулеза среди детей – постоянных жителей; в остальном 31 районе выявлены единичные случаи. При этом доля мигрантов среди заболевших туберкулезом детей 0–17 лет в 2021 г. составила 44,3% (35 из 79) (рис. 2).

На эффективность проводимых противотуберкулезных мероприятий в виде массового скрининга детского населения на туберкулез и последующей работы с группами риска указывают не только снижение числа впервые выявленных больных туберкулезом детей, но и показатели риска первичного инфицирования детей от 1 до 7 лет по пробе Манту (в 2019 г. – 0,37%, 2020 г. – 0,47%, 2021 г. – 0,35%) и распространения ЛТИ в возрасте от 8 до 17 лет по результатам скрининга при помощи АТР (за 2019–2021 гг. показатель не превышал 0,2–0,3%), что указывает на стабильно благоприятную эпидемиологическую ситуацию по распространению туберкулезной инфекции в городе.

Существенное значение в эффективной организации скрининга детей на туберкулез имеет обучение медицинского персонала. В течение 2019–2021 гг. на базе МНПЦБТ по программе дополнительного профессионального образования повышения квалификации медицинского персонала со средним профессиональным образованием «Организация и проведение иммунодиагностики туберкулеза у детей и взрослых, вакцинопрофилактики туберкулеза у детей» обучено 3639 медицинских работников г. Москвы.

Широко освещаются вопросы скрининга детей на туберкулез на различных конференциях, школах, форумах. В соответствии с Планом



Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом детей 0–17 лет в г. Москве и РФ, 2013–2021 гг.

конгрессно-выставочных и научно-образовательных мероприятий, проводимых под патронатом ДЗМ, в 2018–2021 гг. проведено 10 научно-практических семинаров по вопросам скрининга детей на туберкулез, в т. ч. 4 – на цифровой платформе ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» в формате онлайн, в которых приняли участие более 500 врачей разных специальностей.

Заключение

Эффективно организованный скрининг детского населения на туберкулез позволяет осуществлять контроль за распространением латентной туберкулезной инфекции в мегаполисе и осуществлять своевременное выявление новых случаев туберкулеза среди детей и подростков. Массовое применение кожной пробы с АТР в возрастной группе от 8 до 17 лет на протяжении 2017–2021 гг. в мегаполисе с последующим проведением профилактических мероприятий в группах риска способствовало снижению показателя заболеваемости туберкулезом среди детей.

Результаты проведенной работы будут использованы для дальнейшего совершенствования раннего выявления туберкулезной инфекции среди детского населения и предупреждения новых случаев заболевания туберкулезом во всех возрастных группах.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – СТА, ШЛФ, ЗОВ

Сбор и обработка материала – СТА, СЛВ, ЗОВ

Статистическая обработка – СТА, ШЛФ, КМП

Написание текста – СТА, ШЛФ, ЗОВ, СЛВ, КМП

Редактирование – СТА, ШЛФ

Литература / References

1. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of the Russian Federation of November 21, 2011 No. 323-FZ “On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation” (In Russ.)].
2. Федеральный закон Российской Федерации от 18.06.2001 № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». [Federal Law No. 77-FZ dated June 18, 2001 “On Preventing the Spread of Tuberculosis in the Russian Federation” (In Russ.)].
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2003 No. 109 “On the improvement of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation” (In Russ.)].
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2017 No. 124n “On approval of the procedure and terms for conducting preventive medical examinations of citizens in order to detect tuberculosis” (In Russ.)].
5. Противотуберкулезная работа в городе Москве, 2019 г. Под ред. д.м.н. Е.М. Богородской, акад. РАН В.И. Литвинова, к.б.н. Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2020. – С. 83–100. [Anti-tuberculosis work in Moscow, 2019 Ed. MD EAT. Bogorodsky, acad. RAS VI Litvinova, Ph.D. EAT. Belilovsky. – M.: MNPTSBT. 2020; 83–100 (In Russ.)].
6. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.) / Под ред. проф. Е.М. Богородской. – М.: Издательство «Спутник+», 2021. – С. 100–114. [Anti-tuberculosis work in Moscow during the COVID-19 pandemic (2020) / Ed. prof. EAT. Bogorodskaya. – Moscow: Publishing house “Sputnik +”. 2021; 100–114 (In Russ.)].
7. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу». [Order of the Department of Health of the City of Moscow dated April 17, 2015 No. 308 “On the use of a skin test with a recombinant tuberculosis allergen in standard dilution in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow when examining risk groups for tuberculosis” (In Russ.)].
8. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Синицын М.В., Кудлай Д.А., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):136–46. [Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Sinityn MV, Kudlai DA, Shamuratova LF, Sevostyanova TA. Screening of tuberculosis infection with various options for the use of recombinant tuberculosis allergen in children and adolescents in Moscow. *Pediatrics n. a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):136–46 (in Russ.)] doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-178-185
9. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.12.2019 № 1072 «О проведении профилактических медицинских осмотров детей и подростков в целях раннего выявления туберкулеза в городе Москве». [Order of the Moscow City Health Department No. 1072 dated December 13, 2019 “On preventive medical examinations of children and adolescents for the purpose of early detection of tuberculosis in the city of Moscow” (In Russ.)] URL: <https://www.mos.ru/dzdrav/documents/departament-acts/view/233684220/>
10. Слогодская 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. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–26. [Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Shamuratova LF, Sevostyanova TA. The effectiveness of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on a new algorithm for the use of an intradermal test with a recombinant tuberculosis allergen. *Tuberculosis and lung diseases*. 2021;99(1):15–26 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>

УДК 614.441-006.6-07(571.6)“2008-2020”

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-63-71



Эпидемиологическая характеристика рака щитовидной железы у жителей восточных регионов Российской Федерации

В.П. Гордиенко¹, А.В. Побережский²¹ Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия² Амурский областной онкологический диспансер, Благовещенск, Россия

Цель: оценка территориальных особенностей основных показателей заболеваемости и смертности при раке щитовидной железы (РЩЖ) у жителей восточных регионов Российской Федерации (2008–2020 гг.). **Материалы и методы.** В работе использованы данные по заболеваемости и смертности, отчетные формы статистического учета онкологических больных и регламентирующие документы вышестоящих организаций, информация о наблюдениях за динамикой изменений в цифровых значениях показателей исследуемой патологии. **Результаты.** В 2020 г. в ДФО зарегистрировано 548 новых случаев злокачественных новообразований щитовидной железы, что на 84,0% больше, чем в 2008 г. (298 чел.). Максимальное число заболевших приходилось на возрастную группу 40–60 лет. Увеличилось количество пациентов с I–II стадиями (84,1%) онкопроцесса с одновременным снижением числа пациентов с запущенными формами заболевания (15,5%). Количество пациентов с РЩЖ, выявленных при профилактических осмотрах, составило 35,9% (2008 г. – 16,0%). Снизилась летальность на первом году с момента установления диагноза до 3,3% (2008 г. – 7,3%), оставаясь в то же время на цифрах, которые не дают возможности охарактеризовать медицинскую помощь онкологическим больным как адекватную требуемым запросам времени. Морфологическое подтверждение диагноза представлено несколько большими цифровыми значениями (98,7%) в сравнении со среднереспубликанскими показателями (98,5%). Удельный вес больных, состоящих на учете 5 и более лет (66,8%), оказался ниже среднероссийского (69,4%). Обозначено качество деятельности онкологической службы по индексу достоверности учета, который ни в одной из территорий, образующих ДФО, в отчетном году не поднимался выше 0,11. **Заключение.** Возрастающее количество больных со злокачественными новообразованиями на территории Дальнего Востока (2008–2020 гг.) сопровождалось высоким уровнем стандартизованных показателей ежегодного увеличения заболеваемости раком щитовидной железы у мужского и женского населения с неоднозначными цифровыми значениями смертности (прирост/убыль у мужчин: –50,0%; у женщин: + 29,0%).

Ключевые слова: рак щитовидной железы; заболеваемость; смертность; Дальний Восток

Поступила 16.05.22. После доработки 30.05.22. Принята в печать 21.10.22

Для цитирования: Гордиенко В.П., Побережский А.В. Эпидемиологическая характеристика рака щитовидной железы у жителей восточных регионов Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:63–71. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-63-71

Для корреспонденции: Гордиенко Виктор Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии Амурской государственной медицинской академии (675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95); ORCID: 0000-0001-9289-8513; тел.: +7 (924) 677-00-08; e-mail: gen-45@rambler.ru

Thyroid cancer in the Far Eastern Federal District of Russia

V.P. Gordienko¹, A.V. Poberezhetsky²¹ Amur State Medical Academy, Russia; ² Amur Regional Oncologic Dispensary, Russia

Aim. To estimate the geographical specifics of thyroid cancer (TC) morbidity and mortality among residents of the Far Eastern Federal District of Russia (FEFD) in 2008–2020. **Materials and methods.** Data on TC morbidity and mortality provided by official statistical records, regulatory documents, as well as observations of TC dynamics were used. **Results.** In 2020, 548 new cases of malignant neoplasms of the thyroid gland were registered in the FEFD, which was 84% higher than in 2008 (298 people). The majority of the patients belonged to the age group of 40–60 years old. The number of patients with stages I–II increased (84.1%) under a simultaneous decrease in the number of patients with neglected forms of the disease (15.5%). The share of TC detected during preventive examination comprised 35.9% as compared to 16.0% in 2008. One-year mortality decreased to 3.3% as compared to 7.3% in 2008. At the same time, mortality rates remained at relatively high levels in the context of current achievements in oncology treatment. Morphological confirmation of the diagnosis was carried out in 98.7% of cases, which exceeded slightly the state level of 98.5%. The share of patients diagnosed five or more years ago comprised 66.8%, thus being lower than the national average value of 69.4%. The quality of oncology services was assessed using the index of registration reliability, which did not exceed 0.11 in any of the FEFD regions in the reporting year. **Conclusions.** The observed increase in the number of patients with malignant neoplasms in the FEFD in 2008–2020 was accompanied by an increase in the annual incidence of thyroid cancer among both male and female populations, with the mortality levels demonstrating differences in the dynamics (increase/decline in men: – 50%; in women: + 29%).

Keywords: thyroid cancer, morbidity, mortality, Far East

Received 16 May 2022. Revised 30 May 2022. Accepted 21 October 2022

For citation: Gordienko V.P., Poberezhetsky A.V. Thyroid cancer in the Far Eastern Federal District of Russia. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:63–71. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-63-71

Corresponding author: Victor P. Gordienko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with the Course of Oncology, Amur State Medical Academy (95, Gorky St., Blagoveshchensk, 675000, Amur Region, Russia); ORCID 0000-0001-9289-8513; phone: +7 (924) 677-00-08; e-mail: gen-45@rambler.ru

В 2020 году в Российской Федерации (РФ) выявлено 556 036 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО). Убыль данного показателя по сравнению с 2019 г. (640 391) составила 13,2%. В территориальных специализированных онкологических учреждениях под диспансерным наблюдением находились 3 973 295 пациентов (2008 г. – 2 607 223 чел.). Причиной смерти ЗНО в 2020 г. стали у 291 461 человека (2008 г. – 286 628 чел.). Снижение числа умерших в РФ в период 1993–2008 гг. (–4,9%) в 2008–2020 гг. сопровождалось повышением цифровых значений этого показателя на 1,7% [1, 2].

В общей структуре онкологической заболеваемости рак щитовидной железы (РЩЖ) в 2020 г. составил 2,1% (2019 г. – 2,2%; 2008 г. – 1,8%), что подтверждает постоянный рост числа больных с этой патологией в последние годы с соотношением 4,7 : 1 между женским и мужским населением страны [3, 4]. Аналогичная картина характерна и для восточных регионов РФ, являющихся эндемичными по распространению РЩЖ. Избыточное влияние на организм канцерогенных и модифицирующих факторов окружающей среды, а также ряд климатогеографических особенностей характерных для каждого региона ДФО совместно с геохимическими факторами (как природного, так и техногенного характера) могут провоцировать развитие онкоэпидемиологических процессов и, следовательно, являться этиологическими причинами ЗНО у человека [5–9].

Целью настоящей работы явилась научная оценка территориальных особенностей основных показателей заболеваемости и смертности при РЩЖ у жителей восточных регионов Российской Федерации.

Материалы и методы

Изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных с онкологической патологией в соответствии с Международной статистической классификацией болезней десятого пересмотра [10], форма № 7 «Сведения о ЗНО» по региону и его административным территориям за 2008–2020 гг. и годовые отчеты ЛПУ отдельных регионов. В качестве объекта для сопоставления данных использовались публикуемые в открытом доступе официальные справочные материалы МНИОИ им. П.А. Герцена, информация Федеральной службы государственной статистики [11] и регламентирующие документы МЗ РФ, интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по совершенствованию онкологической помощи населению на территориях отдельно взятых регионов Российской Федерации [12]. Изучался показатель отношения смертности и заболеваемости (индекс достоверности учета – ИДУ), дающий

возможность получения более точной информации о состоянии медицинской помощи онкологическим больным на любой территории [13]. В ретроспективном анализе осуществлен расчет относительных и средних величин. Полученные результаты были обработаны с помощью стандартных программ в системе Excel и Statistica 10 с использованием информационных технологий онкологической статистики, предложенных В.М. Мерабишвили [14].

Результаты

В ДФО количество первично учтенных случаев ЗНО с 2008 г. (19 846 чел.) увеличилось к 2020 г. (29 289 чел.) на 47,6%, а ушедших из жизни онкологических больных за этот промежуток времени (2020 г. – 16 054; 2008 г. – 11 605 чел.) стало больше на 38,3%. РЩЖ регистрировался в 95 случаях у мужчин («грубый» показатель – $2,43\text{‰}$, стандартизованный (мировой стандарт) – $1,95\text{‰}$) и в 453 случаях у женщин («грубый» показатель – $10,69\text{‰}$, стандартизованный – $7,54\text{‰}$). Соотношение между женщинами и мужчинами 4,8 : 1. Динамика абсолютных, интенсивных («грубых») и стандартизованных показателей заболеваемости населения ДФО РЩЖ с 2008 по 2020 г. показала постоянный рост числа заболевших как среди мужчин, так и среди женщин (табл. 1).

РЩЖ отмечен во всех территориальных образованиях ДФО с наибольшими стандартизованными (мировой стандарт) значениями в Камчатском ($6,81\text{‰}$; 2008 г. – $5,87\text{‰}$) и Забайкальском ($5,95\text{‰}$; 2008 г. – $5,75\text{‰}$) краях. Низкие показатели регистрировались в Республике Якутия ($2,26\text{‰}$; 2008 г. – $4,20\text{‰}$) и в Еврейской автономной области ($3,87\text{‰}$; 2008 г. – $4,54\text{‰}$). Около 6,5% больных находились в возрасте 60 лет и старше. Смертность от РЩЖ в ДФО представлена более высоким уровнем стандартизованных показателей в Чукотском автономном округе ($1,63\text{‰}$) и в Республике Бурятия ($0,44\text{‰}$) (табл. 2).

Разработка эффективных противораковых мероприятий органами практического здравоохранения основывается на достоверной информации, полученной при первичном обращении за медицинской помощью, которая дает возможность оценить распространенность болезни и выставить соответствующую стадию заболевания, в зависимости от чего будет планироваться тактика и стратегия лечения конкретного пациента. Этому требованию отвечает индекс достоверности учета (ИДУ), который определяется соотношением числа умерших к числу заболевших ЗНО (табл. 2). В ДФО в исследуемом периоде показатели ИДУ снижались среди лиц обоего пола до 0,06 (2008 г. – 0,10), тогда как в РФ подобное снижение цифровых

Таблица 1

Динамика заболеваемости населения ДФО (С 73)

Показатель	Мужчины			Женщины		
	абс.	Показатель на 100 тыс.		абс.	Показатель на 100 тыс.	
		«грубый»	стандартизованный		«грубый»	стандартизованный
2008 г.	57	1,83	1,57	241	7,17	5,09
2012 г.	65	2,16	1,77	296	9,10	6,15
2015 г.	53	1,78	1,39	388	12,06	8,45
2019 г.	113	2,88	2,25	628	14,76	10,30
2020 г.	95	2,43	1,95	453	10,69	7,54
Среднее арифмет. $M =$	76,6	2,22	1,79	401,2	10,76	7,506
Ошибка ср. арифмет. $m =$	11,7	0,203	0,15	67,46	1,30	0,904
Стандарт. откл (сигма) $s =$	26,17	0,46	0,33	150,85	2,88	2,023
Прирост/убыль, %	+66,7	+32,8	+24,2	+87,9	+49,1	+48,1
Среднегодовой прирост/убыль, %	+5,13	+2,52	+1,86	+6,76	+3,78	+3,70

Таблица 2

Заболеваемость и смертность (стандартизованные показатели). Индекс достоверности учета (ИДУ) в ДФО (С 73)

Территория	Заболеваемость						Смертность			Индекс достоверности учета		
	2008 г.			2020 г.			2020 г.			2020 г.		
	всего	муж-чины	жен-щины	всего	муж-чины	жен-щины	всего	муж-чины	жен-щины	всего	муж-чины	жен-щины
Приморский край	1,72	0,88	2,35	5,82	1,05	7,54	0,37	0,25	0,40	0,06	0,02	0,05
Хабаровский край	3,79	1,93	5,21	4,37	1,52	6,63	0,23	0,00	0,33	0,05	0,00	0,05
Амурская область	2,92	1,03	4,47	4,15	0,69	7,12	0,32	0,00	0,57	0,08	0,00	0,08
Камчатский край	5,87	3,41	8,09	6,81	2,71	10,89	0,19	0,00	0,27	0,03	0,00	0,02
Магаданская область	5,05	2,84	6,31	5,63	1,91	9,61	0,42	1,16	0,00	0,07	0,61	0,00
Сахалинская область	6,66	1,82	11,09	5,19	1,54	8,52	0,37	0,30	0,36	0,07	0,19	0,04
Забайкальский край	5,75	1,78	8,99	5,95	2,36	8,95	0,24	0,29	0,20	0,04	0,12	0,02
Чукотский автономный округ	10,46	8,86	12,44	4,85	5,29	4,141	1,63	0,00	2,89	0,34	0,00	0,70
Республика Бурятия	2,06	1,05	2,83	5,46	1,90	8,47	0,44	0,16	0,63	0,08	0,08	0,07
Республика Саха (Якутия)	4,20	1,54	6,28	2,26	1,77	2,82	0,24	0,16	0,27	0,11	0,09	0,10
Еврейская авт. обл	4,54	1,71	6,80	3,87	0,92	6,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ДФО	3,50	1,57	5,09	4,94	1,95	7,54	0,32	0,18	0,40	0,06	0,09	0,05
Россия	4,63	1,71	7,03	5,52	2,21	8,37	0,30	0,27	0,32	0,05	0,12	0,04

значений ИДУ соответствовало 0,05 (2008 г. – 0,10), практически без существенных отличий от показателей в восточных регионах страны (табл. 3). Наиболее выраженное снижение ИДУ отмечено в Камчатском (0,03) и Забайкальском (0,04) краях. Более высокие показатели отмечаются в Чукотском автономном округе (0,34) и в Республике (Саха) Якутия (0,11).

Более ста лет назад основной в работе советского практического здравоохранения была признана профилактическая составляющая, одним из важнейших разделов которой, и по настоящее время, является активное выявление злокачественных новообразований на ранних этапах их развития. Анализ работы первичного звена здравоохранения по активному выявлению РЩЖ на территории ДФО в 2020 г. показал разброс

числа выявленных больных от 10% в Магаданской области до 51,4% в Забайкальском крае (табл. 4). Во всех регионах отмечен динамический рост цифровых значений в исследуемом периоде времени, закрепленный в показателях по ДФО (2020 г. – 35,9%; 2008 г. – 18,0%) и по РФ (2020 г. – 34,0%; 2008 г. – 17,4%).

Прогноз и качество жизни онкологических пациентов зависят от обозначенных выше мероприятий, так как они лежат в основе выявления болезни на начальных стадиях, с возможностью выбора методов лечения (табл. 5). Если в 2008 г. с I–II стадиями заболевания выявлялось 71,3% пациентов РЩЖ, то в 2020 г. их стало 84,1%. Значительно снизилась запущенность данной локализации ЗНО (III ст. – 2020 г. – 9,0%, 2008 г. – 13,8%; IV ст. – 2020 г. – 6,5%, 2008 г. – 11,6%). Существенно

Таблица 3

Динамика ИДУ (индекс достоверности учета). Россия (оба пола) (С 73)

Годы	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	РК	ПФО	УФО	СФО	ДФО	РФ
2012	0,09	0,09	0,14	0,16	-	0,10	0,09	0,07	0,10	0,10
2013	0,08	0,07	0,07	0,12	-	0,09	0,07	0,08	0,12	0,07
2017	0,06	0,05	0,06	0,10	0,14	0,07	0,08	0,06	0,08	0,06
2018	0,05	0,04	0,08	0,05	0,09	0,09	0,06	0,05	0,08	0,06
2019	0,05	0,04	0,04	0,05	0,08	0,04	0,05	0,05	0,07	0,05
2020	0,08	0,08	0,07	0,08	0,07	0,06	0,08	0,07	0,06	0,05

Примечание: ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; РК – Республика Крым; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ.

Таблица 4

Показатели активного выявления ЗНО (С 73)

Территория	Выявлены активно, %				
	2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.
Приморский край	19,0	13,8	14,4	45,3	40,0
Хабаровский край	10,0	18,2	15,8	30,1	24,7
Амурская область	25,0	28,0	31,3	29,3	45,0
Камчатский край	0,00	14,3	71,4	34,1	44,0
Магаданская область	0,00	15,4	33,3	35,0	10,0
Сахалинская область	23,9	21,7	41,4	36,4	22,9
Забайкальский край	26,3	25,4	23,3	56,7	51,4
Чукотский автономный округ	50,0	100,0	33,3	100,0	50,0
Республика Бурятия	8,7	13,6	31,3	24,2	34,4
Республика Саха (Якутия)	20,0	10,0	24,1	22,6	18,2
Еврейская авт. обл.	0,00	0,00	0,00	37,5	0,00
ДФО	16,0	18,5	26,7	38,4	35,9
Россия	17,4	19,2	29,3	35,2	34,0

Таблица 5

Динамика распределения случаев ЗНО по стадиям заболевания (С 73)

Год	Дальневосточный федеральный округ									
	I–II		III		IV		Не установлена		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008	196	71,3	38	13,8	32	11,6	9	3,3	275	100
2012	264	74,8	43	12,2	45	12,7	1	0,3	353	100
2016	336	77,2	49	11,3	36	8,3	14	3,2	435	100
2019	566	77,1	105	14,3	48	6,5	15	2,0	734	100
2020	456	84,1	49	9,0	35	6,5	2	0,4	542	100

уменьшилось число пациентов с неустановленной стадией злокачественного процесса (2020 г. – 0,4%; 2008 г. – 3,3%).

Одногодичная и общая летальность, тяжесть заболевания, прослеживаемость течения болезни дают возможность оценить состояние онкологической помощи населению ДФО с использованием показателя индекса накопления контингентов (ИНК), который в 2020 г. составил на 100 тыс. проживающих в восточных регионах РФ 103,4 против 44,6 в 2008 г.

(табл. 6). Абсолютное число находящихся на учете на конец года за 13 лет увеличилось в 2,8 раза, а ИНК вырос с 10,5 в 2008 г., до 17,3 – в 2020 г. с максимальным приближением к российскому показателю (17,8). Абсолютная численность контингентов больных раком щитовидной железы увеличилась с 2998 (2008 г.) до 8457 человек (2020 г.).

Большое количество модификаций в подборе соответствующего лечения ЗНО в настоящее время обусловлено морфологической характеристикой

Таблица 6

Индекс накопления контингентов (ИНК) больных с ЗНО (С 73)

Показатель		Дальневосточный федеральный округ						РФ
		2008 г.	2011 г.	2012 г.	2015 г.	2019 г.	2020 г.	2020 г.
ИНК		10,5	10,4	11,0	12,0	12,4	17,3	17,8
Количество случаев	абс.	2998	34,75	3751	4894	8181	8457	183495
	на 100 тыс.	44,6	54,0	59,8	78,9	99,7	103,4	125,0

Таблица 7

Динамика удельного веса морфологически подтвержденных диагнозов (С 73)

Пол	Дальневосточный федеральный округ														
	2008 г.			2012 г.			2016 г.			2019 г.			2020 г. *		
	абс.	МПД		абс.	МПД		абс.	МПД		абс.	МПД		абс.	МПД	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Оба пола	298	275	92,3	361	353	97,8	441	435	98,6	741	734	99,2	548	542	98,7
Мужчины	57	53	93,0	65	64	98,5	53	52	98,1	113	111	98,2	95	94	98,9
Женщины	241	222	92,1	296	289	97,6	388	353	99,7	628	623	99,2	453	448	98,9

* В Российской Федерации ЗНО щитовидной железы – 98,5%.

Таблица 8

Удельный вес пациентов, состоявших на учете 5 лет и более (С 73)

Показатель		Дальневосточный федеральный округ					РФ
		2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.	2020 г.
Количество пациентов	%	58,8	60,4	63,7	65,8	66,8	69,4
	абс.	1704	2267	3118	5381	5653	127352

клеточного строения каждого опухолевого образования с обязательной их паспортизацией и указанием не только хорошо известных, но и редких «драйвер-мутаций» для использования таргетной терапии при проведении лекарственного лечения. Достаточно высокий уровень надежности и качества морфологически подтвержденных диагнозов на территории ДФО в 2020 г. дает возможность определять тактику и стратегию в оказании специализированной медицинской помощи пациентам РЩЖ (табл. 7), число которых с 2008 г. (298 чел.) увеличилось в 1,8 раза (2020 г. – 548 чел.). В исследуемом периоде времени в лучшую сторону изменилось и процентное соотношение этого показателя (2020 г. – 98,7%, РФ – 98,5%; 2008 г. – 92,3%). Как свидетельство недостаточно высокого качества специализированной помощи пациентам с визуальной локализацией опухоли следует рассматривать уровень подобных исследований в Приморском крае (93,7%).

Недостаточная работа первичного звена здравоохранения по активному выявлению ранних форм ЗНО щитовидной железы в ДФО не дает возможности даже при наличии 84,1% больных с I–II стадиями заболевания, технической оснащенности и лекарственной обеспеченности новых методологических подходов к лечению онкологической патологии существенно улучшить показатели удельного веса больных, состоящих на учете 5 и более лет (66,8%, РФ – 69,4%), что возможно объяснить низким уровнем подготовленности

врачей общей лечебной сети к работе с онкологическими пациентами на современном уровне, а также отсутствием врачей онкологов во многих лечебных учреждениях на территории Дальнего Востока. Более 30% пациентов РЩЖ уходят из жизни, не прожив и 5 лет (табл. 8).

В структуре увеличивающейся смертности населения Российской Федерации РЩЖ в 2020 г. составлял 0,32% от всех ЗНО. Среди мужчин смертность от этой патологии была равна 0,18%, тогда как у женщин – 0,49%, т. е. в 2,7 раза выше.

С 2012 по 2020 г. на территории восточных регионов России от злокачественных новообразований умерло 131 106 человек (мужчин – 70 074, женщин – 61 032). Среди всех ушедших из жизни от ЗНО на РЩЖ в общей структуре смертности приходилось 0,35% (мужчины – 0,20%, женщины – 0,52%). Наиболее благоприятные показатели по смертности от РЩЖ в 2020 г. отмечены в Камчатском (0,19 ‰₀₀₀₀) и Хабаровском (0,23 ‰₀₀₀₀) краях. Динамика всех показателей смертности от РЩЖ определялась неоднозначными цифровыми значениями (табл. 9). Если у мужского населения общий прирост/убыль за время исследования имел отрицательный баланс по всем трем составляющим (–50,0%, –38,8%, –30,0%), то число умерших женщин от этой патологии в абсолютных (+100%), интенсивных (+54,5%) и стандартизованных (+29,0%) значениях указывает на постоянное и стойкое увеличение их количества. За период наблюдения на территории

Таблица 9

Динамика смертности населения ДВФО от рака щитовидной железы (С 73)

Показатель	Мужчины			Женщины		
	абс.	Показатель на 100 тыс.		абс.	Показатель на 100 тыс.	
		«грубый»	стандартизованный		«грубый»	стандартизованный
2012	20	0,67	0,60	18	0,55	0,31
2014	20	0,67	0,55	25	0,77	0,42
2016	10	0,34	0,28	27	0,84	0,39
2019	15	0,38	0,30	43	1,01	0,51
2020	10	0,26	0,18	36	0,85	0,40
Среднее арифметич. $M =$	15,0	0,46	0,382	29,8	0,804	0,41
Ошибка ср. арифм. $m =$	2,23	0,086	0,081	4,37	0,075	0,032
Стандарт. откл.(сигма) $s =$	5,00	0,193	0,183	9,78	0,17	0,072
Прирост/убыль, %	-50,0	-38,8	-30,0	+100,0	+54,5	+29,0
Среднегодовой прирост/убыль, %	-3,84	-2,98	-2,31	+7,69	+4,19	+2,23

Таблица 10

Динамика показателей летальности (%) на первом году с момента установления диагноза рака щитовидной железы (С 73) в территориальных образованиях ДФО

Территория	Летальность, %				
	2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.
Приморский край	10,2	7,3	4,0	2,0	2,2
Хабаровский край	11,1	7,5	15,0	4,3	4,8
Амурская область	7,1	0,0	4,3	11,5	3,4
Камчатский край	0,0	2,9	3,1	2,9	2,4
Магаданская область	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Сахалинская область	2,7	2,9	6,9	2,6	2,3
Забайкальский край	3,2	3,3	1,2	4,2	4,8
Чукотский автономный округ	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Республика Бурятия	3,0	14,7	8,7	6,6	3,0
Республика Саха (Якутия)	14,0	13,2	2,1	4,7	3,8
Еврейская АО	0,0	0,0	50,1	0,0	12,5
ДФО	7,3	5,7	5,7	4,2	3,3
Россия	6,0	4,4	4,1	3,0	2,6

ДФО от ЗНО щитовидной железы умерло 454 человека (мужчин – 139; женщин – 315). Некоторые изменения в количестве умерших в разные временные отрезки не отразились на результатах общего и среднегодового уровней прироста/убыли.

Летальность на первом году с момента постановки диагноза у больных раком щитовидной железы характеризовалась общей тенденцией к снижению показателей с 2008 г. с некоторыми колебаниями цифровых значений во всех регионах ДФО (табл. 10).

Предельные уровни одногодичной смертности зарегистрированы в 2020 г. в Еврейской автономной области – 12,5% (РФ – 2,6%; ДФО – 3,3%). Высокая смертность от рака щитовидной железы в течение первого года отмечена в Хабаровском и Забайкальском краях (по 4,8%). Наилучшие результаты по этому разделу статистической отчетности, соответствующие среднероссийскому

уровню регистрировались в Приморском крае (2,2%), Сахалинской области (2,3%) и Камчатском крае (2,4%). Сравнение с регионами РФ показало, что показатели смертности на первом году с момента установления диагноза рака щитовидной железы на Дальнем Востоке выглядят лучше только в сопоставлении с Республикой Крым (2020 г. – 3,7%) начиная с 2016 г. (табл. 11).

Показатели отношения цифровых значений одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV стадия) предыдущего отчетного года у пациентов РЩЖ выглядят наиболее благоприятными относительно ведущих локализаций ЗНО, т. к. находятся ближе других к желаемому – «0», что может свидетельствовать в период 2008–2020 гг. о снижении частоты ошибок в определении распространенности опухолевого процесса при первичном обращении больного за медицинской помощью (табл. 12). Не могут

Таблица 11

Летальность (%) на первом году с момента установления диагноза рака щитовидной железы (С 73) в регионах России

Годы	Центр. ФО	Северо-Запад. ФО	Южный ФО	Северо-Кавказ. ФО	Крымский ФО	Приволжский ФО	Уральский ФО	Сибирский ФО	ДФО	РФ
2008	6,1	6,0	6,0	-	-	7,0	5,2	5,1	7,3	6,0
2012	4,3	4,0	3,6	4,8	-	5,8	4,0	4,1	5,7	4,4
2016	3,5	3,4	4,4	4,5	11,0	6,1	3,7	3,3	5,7	4,1
2019	3,2	2,0	3,4	2,9	4,8	3,7	2,8	2,3	4,2	3,0
2020	2,5	2,2	2,6	2,1	3,7	3,1	3,2	2,3	3,3	2,6

Таблица 12

Соотношение показателей одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV ст.) предыдущего отчетного года при раке щитовидной железы (С 73)

Территория	Соотношение показателей				
	2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.
Приморский край	0,55	0,31	0,35	0,32	0,33
Хабаровский край	5,04	0,60	1,09	0,25	0,51
Амурская область	1,00	0,00	0,57	1,13	0,45
Камчатский край	0,00	0,51	0,00	0,00	0,60
Магаданская область	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Сахалинская область	0,50	0,56	0,46	0,00	0,38
Забайкальский край	0,00	0,70	0,28	0,42	0,69
Чукотский автономный округ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Республика Бурятия	1,00	1,00	1,36	2,13	1,03
Республика Саха (Якутия)	0,75	1,14	0,33	0,30	0,58
Еврейская АО	0,00	0,00	1,50	0,00	1,00
ДФО	0,00	0,46	0,56	0,51	0,51
Россия	0,75	0,55	0,52	0,45	0,41

считаться благополучными Республика Бурятия (1,03) и Еврейская автономная область (1,00), где этот показатель превышал среднероссийский в 2,5 раза (РФ – 0,41).

Обсуждение полученных данных

Злокачественные новообразования щитовидной железы являются одними из самых распространенных опухолевых болезней эндокринной системы, а среди таких социально-значимых проблем, как рак молочной железы и меланома, остаются вместе с ними в десятке наиболее часто диагностируемых онкозаболеваний. Заболеваемость РЩЖ занимает одну из лидирующих позиций в этой статистике [15]. Согласно стандартизованным показателям, число больных раком щитовидной железы в восточных регионах России увеличилось у мужчин на 66,7%, а у женщин на 48,1%. В «доковидном» 2019 г. количество заболевших РЩЖ в общей структуре онкологической заболеваемости на Дальнем Востоке составило 2,2% (РФ – 2,2%) с некоторым снижением в 2020 г. (1,9%; РФ – 2,1%). В период 2008–2020 гг. становилось меньше и соотношение (Россия/ДФО) числа больных РЩЖ с 22,5 до 18,9 в 2019 г. и 20,8 в 2020 г. Ранговое распределение стандартизованных (мировой стандарт) показателей

заболеваемости РЩЖ расставило регионы ДФО в следующем порядке: Республика Саха (2,26), Еврейская АО (3,87), Амурская область (4,15), Хабаровский край (4,37), Чукотский АО (4,85), Сахалинская область (5,19), Республика Бурятия (5,46), Магаданская область (5,63), Приморский край (5,82), Забайкальский край (5,95) и Камчатский край (6,81).

Получение достоверной информации об истинных характеристиках злокачественного процесса проводилось с использованием ИДУ, что позволило зарегистрировать снижение этого показателя в 2020 г. до 0,06 (РФ – 0,05). Отсутствие данных о смертности в ЕАО исключило возможность рассчитать ИДУ для этой территории.

Количество пациентов с I–II стадиями РЩЖ (84,1%) оказалось ниже среднереспубликанского значения (85,7%), что, вероятно, связано с более ограниченными возможностями ранней диагностики на этих этапах развития злокачественного процесса. Почти 16,0% больных в запущенных стадиях заболевания (III–IV) вместе с неустановленной распространенностью ЗНО говорит о недостаточной работе первичного звена здравоохранения по активному выявлению РЩЖ (35,9; РФ – 34,0%). Следует признать полное отсутствие данного вида профилактической работы

в Еврейской автономной области (0,0%). Необходимо отметить, что вовлечение ткани щитовидной железы в злокачественный процесс не всегда сопровождается выраженными клиническими признаками, и в таких случаях заболевание диагностируют на поздних стадиях развития. Морфологическая верификация РЩЖ за последние годы улучшилась и составила 98,7% (РФ – 98,5%). В сравнении с 2008 г. (275 чел.) количество зарегистрированных больных с морфологическим подтверждением диагноза увеличилось на 97,1%.

Значительный прогресс в диагностике РЩЖ на ранних стадиях и адекватность используемых современных методов лечения в схемах комплексного и комбинированного подходов к оказанию медицинской помощи онкологическим пациентам позволили увеличить показатель индекса накопления контингентов с 10,5 (2008 г.) до 17,3 (2020 г.), в 2,8 раза стало больше и абсолютное число наблюдаемых.

Индекс накопления контингентов больных раком щитовидной железы является объективным отражением увеличивающейся численности пациентов, состоящих на учете 5 и более лет (66,8%). Разница со среднероссийским значением (69,4%) открывает возможности использования имеющихся резервов практического здравоохранения для динамического роста данного показателя.

Уровни смертности в 2008–2020 гг. колебались от 0,60 до 0,18 на 100 тыс. населения у лиц мужского пола с отрицательным балансом прироста/убыли, тогда как у женской половины проживающих в восточных регионах страны этот показатель был в пределах 0,31–0,40 (2019 г. – 0,51) с постоянным увеличением абсолютного числа умерших. Летальность на первом году с момента установления диагноза рака щитовидной железы в территориальных образованиях ДФО характеризовалась постоянным снижением показателей в течение всего исследуемого периода. В 2020 г. разница между минимальными и максимальными цифровыми значениями колебалась от 2,2% в Приморском крае до 12,5% в Еврейской автономной области.

Отношение показателей одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV) предыдущего отчетного года в Республике Бурятия (1,3) и Еврейской АО превысили контрольную цифру (1,0). В Чукотском АО и Магаданской области на протяжении всего периода исследования (2008–2020 гг.) подобный вид статистической отчетности вообще не контролировался, что может говорить о большей частоте ошибок в определении распространенности опухолевого процесса при первичном обращении больных за медицинской помощью. Только в Приморском крае (0,33) и Сахалинской области (0,38) эти показатели оказались ниже 0,40, что указывает на недостаточность этой части работы онкологической службы ДФО.

Заключение

В восточных регионах РФ происходит существенное снижение числа проживающих, но в то же время

растет количество больных со злокачественными новообразованиями, что указывает на серьезнейшее неблагополучие в формировании здоровья жителей этих территорий.

Анализ показателей заболеваемости и смертности населения восточных регионов России (2008–2020 гг.) при РЩЖ позволяет сделать вывод о динамическом увеличении числа заболевших мужчин и женщин с соотношением 1 : 4,8. Смертность характеризуется 50-процентным снижением цифровых значений у мужского населения и 100-процентным повышением у лиц женского пола.

Результаты успешной борьбы со злокачественными новообразованиями определяются основополагающими разделами противораковых мероприятий, к которым в первую очередь относятся профилактические осмотры населения, предоставляющие возможность при массовых обследованиях формировать группы онкологического риска и выявлять РЩЖ в начальных его проявлениях.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность)*. М., 2009. 255 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality)*. Moscow: 2009. 255 p. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М., 2021. 251 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: 2021. 251 p. (In Russ.)].
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году*. М., 2009. 192 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. *The state of cancer care in Russia in 2008*. Moscow: 2009. 192 p. (In Russ.)].
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. М., 2021. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. *The state of cancer care in Russia in 2020*. Moscow: 2021. 236 p. (In Russ.)].
5. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. *Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины*. М., 2006. 208 с. [Agadzhanyan N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova A.V. *Actual problems of adaptation, environmental and rehabilitation medicine*. Moscow: 2006. 208 p. (In Russ.)].
6. Шургая М.А., Погосян Г.Э., Пузин С.Н., Ачкасов Е.Е., Меметов С.С. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком щитовидной железы в Российской Федерации. *Медико-социальная медицина и реабилитация*. 2020; 23(2): С. 27–32. [Shurgaya MA, Pogosyan GE, Puzin SN, Achkasov EE, Memetov SS Epidemiological aspects of the incidence of thyroid cancer in the Russian Federation. *Medico-Social Medicine and Rehabilitation*. 2020. 23(2): C. 27–32. (In Russ.)]. doi: 10.17816/MSER34885
7. Идиатуллин Р. М., Стяжкина С.Н. Эпидемиологическая характеристика новообразований щитовидной железы в развитом промышленном регионе. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 22(4): С. 45–50.

- ский журнал. 2020; 19(5): 15–20. [Idiatullin R.M., Styazhkina S.N. Epidemiological characteristics of thyroid neoplasms in a developed industrial region. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(5): 15–20. (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-15-20
8. Lortet-Tieulent J., Franceschi S., Dal Maso L., Vaccarella S. Thyroid cancer “epidemic” also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer*. 2019; 144 (9): 2082–7. doi: 10.1002/ijc.31884
9. Roman B.R., Morris L.G., Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24 (5): 332–6. doi: 10.1097/MED.0000000000000359
10. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: X пересмотр: ВОЗ. Женева, 1995; I: 633. [*International Statistical Classification of Diseases and Health Problems. X revision. WHO. Geneva, 1995. I: 633. (In Russ.)*].
11. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. М., 2021. 275 с. [*Russia in numbers. 2020: A Brief Statistical Digest. Moscow: 2021. 275 p. (In Russ.)*].
12. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*. 2014; (3) [Internet]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang.ru/> [Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapagina O.V., Rolko E.M. Major work directions for improving medical care for cancer patients in the context of modern social and economic conditions in a particular region. *Electronic Scientific Journal «Social aspects of population health»*. 2014; (3) [Internet]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang.ru/> (In Russ.)].
13. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(4): 510–5. [Merabishvili V.M. The Index accuracy – the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients. *Problems in Oncology*. 2019; 65(4): 510–5 (In Russ.)].
14. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. 1. 224 с. [Merabishvili V.M. *Oncological statistics (traditional methods, new information technologies)*. Saint Petersburg, 2011. Part 1. 224 p. (In Russ.)].
15. Kitahara C.M., Sosa J.A. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16 (11): 617–8. doi: 10.1038/s41574-020-00414-9

УДК 613.21-053.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-72-75



Особенности режима питания и энергетической ценности рационов обучающихся в вузах

О.П. Грицина, А.К. Яценко, Л.В. Транковская, Г.А. Тарасенко, Ю.К. МIRONENKO, А.А. Шепарев, В.К. Ковальчук

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель работы состояла в изучении особенностей режима питания и энергетической ценности рационов современной учащейся молодежи. **Материалы и методы.** У 244 студентов 18–23 лет, обучающихся по программам специалитета, с помощью анкеты метода 24-часового воспроизведения, адаптированной для заполнения онлайн в google-форме, проанализирован режим питания: кратность и распределение приемов пищи, длительность интервалов между ними, а также изучена энергетическая ценность суточного рациона. **Результаты.** Установлено, что $38,93 \pm 3,12\%$ опрошенных придерживаются 3–4-разового питания, при этом три основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) соблюдали $71,31 \pm 2,9\%$ обучающихся. Определено, что девушки значимо чаще соблюдали основные приемы пищи, чем юноши ($74,87 \pm 3,17\%$ против $59,65 \pm 6,50\%$, $\chi^2 = 4,94$, $p = 0,027$). Отмечено наличие дополнительных трапез (второй завтрак, полдник, перекус на ночь) у $64,75 \pm 3,06\%$ студентов, которые значимо преобладали среди обучающихся мужского пола ($78,95 \pm 5,40\%$ против $60,43 \pm 3,58\%$, $\chi^2 = 6,56$, $p = 0,011$). Длительные перерывы между трапезами имели $68,44 \pm 2,98\%$ респондентов и наблюдались значимо чаще у девушек ($71,66 \pm 3,30\%$ против $56,14 \pm 6,57\%$, $\chi^2 = 4,84$, $p = 0,028$). Выявлено, что энергетическая ценность рациона питания студенческой молодежи соответствовала рекомендуемой норме у $27,40 \pm 3,69\%$ опрошенных. **Заключение.** Результаты проведенного исследования подчеркивают значимость формирования у современной студенческой молодежи правильных пищевых привычек, что способствует сохранению и укреплению здоровья, повышению работоспособности обучающихся в процессе учебной деятельности.

Ключевые слова: студенты, здоровье, суточный рацион, режим питания, энергетическая ценность

Поступила 23.09.22. После исправления 26.09.22. Принята к печати 15.11.22

Для цитирования: Грицина О.П., Яценко А.К., Транковская Л.В., Тарасенко Г.А., МIRONENKO Ю.К., Шепарев А.А., Ковальчук В.К. Особенности режима питания и энергетической ценности рационов современных обучающихся вузов. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;4:72–75. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-72-75

Для корреспонденции: Грицина Ольга Павловна – доцент кафедры гигиены Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-2484-9442; тел.: +7 (924) 234-95-58; e-mail: g2010o@mail.ru

Nutrient and energy intake of modern university students

O.P. Gritsina, A.K. Yatsenko, L.V. Trankovskaya, G.A. Tarasenko, Yu.K. MIRONENKO, A.A. Sheparev, V.K. Kovalchuk

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To study the nutrient and energy intake of modern university students. **Materials and methods.** 244 students aged 18–23 enrolled in specialist degree programmes were surveyed using a 24-hour dietary recall method adapted for online Google form surveying. The food intake was analysed based on the following aspects: meal frequency, intervals between meals and energy intake. **Results.** According to the obtained results, $38.93 \pm 3.12\%$ of the respondents follow a 3–4 meal-a-day diet, with 3 main meals (breakfast, lunch and dinner) adhered by $71.31 \pm 2.9\%$ of students. In comparison with male respondents, female students were found to be more likely to keep main meals ($74.87 \pm 3.17\%$ versus $59.65 \pm 6.50\%$, $\chi^2 = 4.94$, $p = 0.027$). Additional meals (second breakfast, afternoon tea, overnight snack) were observed in $64.75 \pm 3.06\%$ of the students, with this share being significantly larger among male students ($78.95 \pm 5.40\%$ versus $60.43 \pm 3.58\%$, $\chi^2 = 6.56$, $p = 0.011$). About $68.44 \pm 2.98\%$ of the respondents reported long intervals between meals, which was found to be more typical of female students ($71.66 \pm 3.30\%$ versus $56.14 \pm 6.57\%$, $\chi^2 = 4.84$, $p = 0.028$). The energy intake of young people was established to correspond to the recommended norm in $27.40 \pm 3.69\%$ of cases. **Conclusions.** The findings emphasize the importance of developing healthy eating habits in modern students, which can contribute to improving their health and increasing their educational performance.

Keywords: students, health, daily diet, diet, energy value

Received 23 September 2022. Revised 26 September 2022. Accepted 15 November 2022

For citation: Gritsina O.P., Yatsenko A.K., Trankovskaya L.V., Tarasenko G.A., MIRONENKO Yu.K., Sheparev A.A., Kovalchuk V.K. Nutrient and energy intake of modern university students. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:72–75. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-72-75

Corresponding author: Olga P. Gritsina, PhD, Associate Professor of the department of hygiene of Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-2484-9442; phone: +7 (924) 234-95-58; e-mail: g2010o@mail.ru

Сбалансированное питание обеспечивает высокую умственную и физическую работоспособность, поддерживает иммунитет человека и способствует

сопротивляемости вредным воздействиям внешней среды [1, 2]. Студенческая молодежь представляет собой особую группу риска, для которой характерны

неблагоприятные пищевые привычки. Так, изменения в нутритивном статусе у обучающихся связаны с нехваткой времени на полноценный прием пищи, недостаточной двигательной активностью, нарушением режима обучения и отдыха, а порой и нежеланием затрачивать время на приготовление еды [3, 4]. Именно период обучения в университете считается решающим для формирования привычек здорового питания, а также усвоения организмом питательных веществ, что все вместе составляет прочную основу для хорошего здоровья на протяжении всей жизни. Адекватное питание имеет основополагающее значение для поддержания хорошего физического и психического здоровья, обеспечения здорового когнитивного, интеллектуального развития и достижения оптимальной успеваемости [5-7]. Таким образом, актуальным направлением в современной гигиенической науке и практике является идентификация причинно-следственных связей между нутритивным статусом и нарушением здоровья с целью разработки методов скрининга, позволяющих прогнозировать изменения функционального состояния под влиянием рациона.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей режима питания и энергетической ценности рационов современной учащейся молодежи.

Материалы и методы

Проведено проспективное, кросс-секционное (поперечное) исследование в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Выполнен опрос обучающихся ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России посредством анкеты метода 24-часового воспроизведения, адаптированной для онлайн заполнения в google-форме. Участниками исследования стали 244 учащихся (студенты, обучающиеся по программам специалитета) 1–6-го курсов в возрасте 18–23 года, 187 девушек и 57 юношей. Необходимое число респондентов для наблюдений получено расчетным путем по общепринятым формулам на основании пробного исследования «*p*» вероятности безошибочного прогноза 95%, что позволило обеспечить репрезентативность сформированной выборки. Был проанализирован суточный режим питания современных студентов, а именно кратность приемов пищи, распределение приемов пищи в течение суток и длительность интервалов между ними. Кроме того, изучена энергетическая ценность суточного рациона [8].

Статистическая обработка данных осуществлена с применением метода параметрического и непараметрического анализа. Полученные результаты исследовали на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Были рассчитаны средние арифметические значения (M), стандартные ошибки среднего значения (m), относительные величины (P), ошибки относительных величин (m_p), при сравнительном анализе изученных показателей применялся

t -критерий Стьюдента и критерий Пирсона χ^2 . В исследовании проверялась статистическая значимость полученных коэффициентов с указанием достигнутого уровня значимости (p) и фактическим значением критерия [9]. При статистической обработке полученных материалов использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 в операционной среде Windows-2010.

Результаты исследования

Установлено, что большинство респондентов – $45,49 \pm 3,19\%$ – принимают пищу 5–6 раз в день, 3–4-кратного режима питания придерживаются $38,93 \pm 3,12\%$ опрошенных и едят 1–2 раза в сутки $15,57 \pm 2,32\%$ студентов (рис. 1).

Определено, что три основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) соблюдали $71,31 \pm 2,9\%$ респондентов. Завтрак пропускали $14,34 \pm 2,24\%$ опрошенных, обед и ужин – $9,02 \pm 1,83$ и $11,07 \pm 2,01\%$ соответственно. Дополнительные приемы пищи (второй завтрак, полдник, перекус на ночь) были у $64,75 \pm 3,06\%$ студентов, из них у $46,84 \pm 3,97\%$ опрошенных – однократный и у $53,16 \pm 3,97\%$ – двукратный. Длительные перерывы между трапезами имели $68,44 \pm 2,98\%$ студентов. При этом в первой половине дня значимо больше обучающихся воздерживались от еды дольше 5 часов, чем во второй ($56,29 \pm 3,84\%$ против $43,71 \pm 3,84\%$, $\chi^2 = 5,28$, $p = 0,022$).

Проведенное исследование выявило наличие гендерных особенностей в режиме питания современной студенческой молодежи. Так, определено, что девушки значимо чаще соблюдали основные приемы пищи, чем юноши ($74,87 \pm 3,17\%$ против $59,65 \pm 6,50\%$, $\chi^2 = 4,94$, $p = 0,027$), реже пропускали завтрак ($11,23 \pm 2,31\%$ и $24,56 \pm 5,70\%$ соответственно, $\chi^2 = 6,32$, $p = 0,012$) и имели второй завтрак ($39,57 \pm 3,58\%$ против $56,14 \pm 6,57\%$, $\chi^2 = 4,88$, $p = 0,028$). Длительные перерывы между приемами пищи были также значимо более характерны для девушек ($71,66 \pm 3,30\%$ против $56,14 \pm 6,57\%$, $\chi^2 = 4,84$, $p = 0,028$). Наличие дополнительных приемов пищи значимо превалировало среди обучающихся



Рис. 1. Удельный вес студентов по кратности приемов пищи.

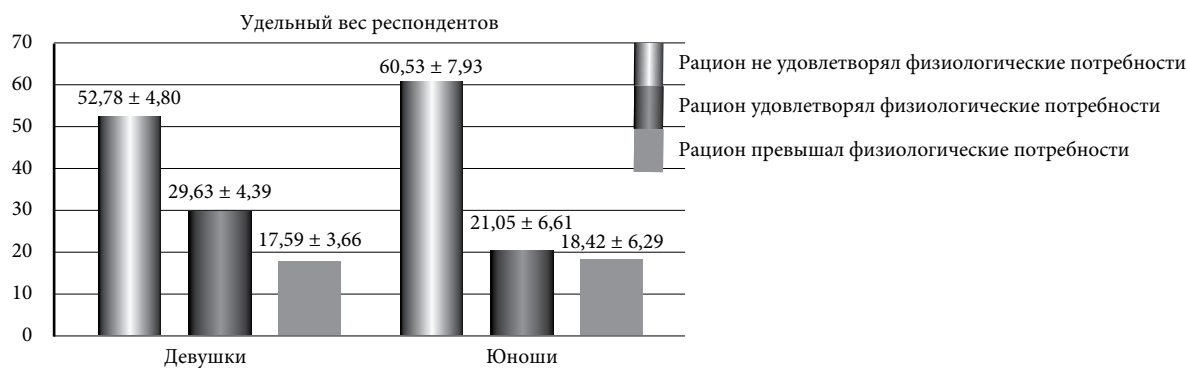


Рис. 2. Полноценность рационов обучающихся по калорийности

мужского пола ($78,95 \pm 5,40\%$ против $60,43 \pm 3,58\%$, $\chi^2 = 6,56$, $p = 0,011$).

Изучение энергетической ценности рациона студентов показало, что калорийность потребляемой пищи не удовлетворяла суточных физиологических потребностей у значимого большинства респондентов – $54,79 \pm 4,12\%$, соответствовала рекомендуемой норме у $27,40 \pm 3,69\%$ опрошенных и превышала таковую у $17,81 \pm 3,17\%$ ($\chi^2 = 48,41$, $p < 0,001$). При этом такой характер распределения (рис. 2) наблюдался как среди девушек ($\chi^2 = 31,08$, $p < 0,001$), так и среди юношей ($\chi^2 = 19,03$, $p < 0,001$).

Установлено, что в среднем обучающиеся потребляли $1959,05 \pm 99,93$ ккал. Отметим, энергетическая ценность питания юношей была значимо выше, чем девушек ($t = 2,09$, $p = 0,038$). При этом калорийность питания значимо превалировала у юношей в обеденный прием пищи, на ужин и при перекусе на ночь ($t = 2,18-2,39$, $p = 0,017-0,039$; табл.). Такие особенности могут быть обусловлены большей физиологической потребностью в энергии у лиц мужского пола [8].

Обсуждение полученных данных

Установленное у $38,93 \pm 3,12\%$ обучающихся соблюдение кратности приема пищи в течение дня согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов. Например, при оценке пищевого статуса среди студентов медицинских вузов в Камеруне было выявлено, что только $33,5\%$ ели три раза в день

[7], а в медицинском вузе г. Астрахани 3-кратный прием пищи соблюдается у $42,3\%$ обучающихся [10]. О.Ю. Милушкина и соавт. [1] установили рекомендованный 3-кратный прием пищи у $68,79\%$ студентов, при этом доля юношей, получавших питание три раза в день и чаще, оказалась больше, чем девушек ($73,2$ и $67,07\%$ соответственно) ($p < 0,05$). В нашем исследовании обнаружены противоположные гендерные различия, согласно которым девушки значимо чаще соблюдали основные приемы пищи ($74,87 \pm 3,17\%$ против $59,65 \pm 6,50\%$, $\chi^2 = 4,94$, $p = 0,027$).

Прием завтрака существенно влияет на работоспособность в течение остального дня, имеет большое значение в общем ежедневном потреблении энергии и питательных веществ [11–13]. В нашем исследовании было установлено, что 86% респондентов завтракали ежедневно, причем девушки реже пропускали завтрак, чем юноши ($11,23 \pm 2,31$ и $24,56 \pm 5,70\%$ соответственно, $\chi^2 = 6,32$, $p = 0,012$). Эти данные отличаются от аналогичных показателей в других странах. Так, в медицинских колледжах западной части Махараштры (Индия) отмечается ежедневное потребление завтрака лишь у 68% студентов [13]. В университетах Нигерии 56% респондентов пропускают завтрак, при этом девушки ($59,8\%$) делают это значимо ($p < 0,01$) чаще юношей ($50,6\%$) [12]. Такие различия могут быть связаны с тем, что российские студенты больше уделяют внимания регламентации своего питания ввиду высокой информированности о пользе правильных пищевых привычек, в том числе благодаря широкой пропаганде

Таблица

Энергетическая ценность среднесуточного рациона питания обучающихся

Наименование приема пищи	Энергетическая ценность рациона ($M \pm m$)		
	Девушки	Юноши	Все респонденты
Завтрак, ккал	$586,95 \pm 48,09$	$653,40 \pm 105,13$	$604,18 \pm 44,71$
Второй завтрак, ккал	$388,32 \pm 50,62$	$320,53 \pm 65,82$	$370,43 \pm 41,03$
Обед, ккал	$427,99 \pm 34,30$	$611,91 \pm 71,96^* (t = 2,31, p = 0,022)$	$500,12 \pm 31,73$
Полдник, ккал	$269,18 \pm 23,10$	$294,76 \pm 63,52$	$276,37 \pm 24,19$
Ужин, ккал	$479,67 \pm 37,32$	$682,59 \pm 85,33^* (t = 2,18, p = 0,030)$	$544,27 \pm 37,79$
Перекус на ночь, ккал	$176,83 \pm 28,31$	$293,05 \pm 39,42^* (t = 2,39, p = 0,017)$	$216,14 \pm 26,31$
Всего, ккал	$1821,28 \pm 106,47$	$2337,11 \pm 223,14^* (t = 2,09, p = 0,038)$	$1959,05 \pm 99,93$

Примечание: * – статистически значимые различия между юношами и девушками.

гигиенических знаний в рамках национальных проектов в нашей стране [14].

Наличие дополнительных приемов пищи у $64,75 \pm 3,06\%$ студентов и длительных перерывов между приемами ($68,44 \pm 2,98\%$) согласуется с результатами ранее проведенных исследований [1, 7, 10, 12]. Энергетическая ценность фактического питания студентов превышает нормы физиологических потребностей у $17,81 \pm 3,17\%$ опрошенных. Е.Г. Блиновой и соавт. [5] выявлено увеличение энергетической ценности среднесуточного рациона питания у 14% юношей и 28% девушек, обучающихся в вузе.

Заключение

Режим питания современной учащейся молодежи характеризуется разнообразием по кратности питания, наличием дополнительным приемом пищи, высоким уровнем распространенности длительных интервалов между приемами пищи. У обучающихся превалировало несоответствие энергетической ценности суточных рационов их физиологическим потребностям, установлены гендерные особенности в режиме питания и полноценности рационов по калорийности. Таким образом, оценка пищевого поведения обучающихся позволяет говорить об основных характеристиках питания, присущих региону, что может использоваться в качестве прогностических признаков нарушений в состоянии здоровья современной студенческой молодежи.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна – ОПГ, ЛВТ

Сбор и обработка материала – ОПГ, АКЯ, ЮКМ

Статистическая обработка – ОПГ

Написание текста – ОПГ, АКЯ, ГАТ

Редактирование – ЛВТ

Литература / References

1. Милушкина О.Ю., Маркелова С.В., Скоблина Н.А., Татаринчик А.А., Федотов Д.М., Королик В.В., Аль-Сабунчи А.А. Особенности образа жизни современной студенческой молодежи. *Здоровье населения и среда обитания* – ЗНУСО. 2018;(11):5–8. [Milushkina OYu, Markelova SV, Skoblina NA, Tatarinchik AA, Fedotov DM, Korolik VV, Al-Sabunchi AA. Lifestyle features of modern student youth. *Public Health and Life Environment* – PH&LE. 2018;(11):5–8. (In Russ.)]. doi: 10.35627/2219-5238/2018-308-11-5-8
2. Rojas EW, Andrade MJ, Sarmiento SNG, Casapulla SL. Nutritional quality of food consumed by students in the university cafeterias as a risk factor for non-communicable chronic diseases. *Integr Food Nutr Metab*. 2018;5(6):1–6. doi: 10.15761/IFNM.1000236
3. Горбаткова Е.Ю. Изучение фактического питания современной студенческой молодежи. *Гигиена и санитария*. 2020;99(3):291–97. [Gorbatkova EU. Study of actual nutrition in modern student youth. *Hygiene and Sanitation*. 2020;99(3):291–97. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-3-291-297
4. Telleria-Aramburu N, Bermúdez-Marín N, Rocandio AM, Telletxea S, Basabe N, Rebato E, Arroyo-Izaga M. Nutritional quality and carbon footprint of university students' diets: results from the EHU12/24 study. *Public Health Nutr*. 2022;25(1):183–95. doi: 10.1017/S1368980021002640
5. Блинова Е.Г., Павлова Е.В. Гигиеническая оценка фактического питания студентов медицинского университета. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020;6:40–4. [Blinova EG, Pavlova EV. Hygienic assessment of actual nutrition in medical university students. *Modern problems of science and education. Surgery*. 2020;6:40–4. (In Russ.)]. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13086> (Accessed Aug 10, 2022). doi: 10.17513/mjpf.13086
6. Ромашов А.Ю., Кашпарова Ю.А. Актуальность проблемы неправильного питания современного студента. *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. 2020;2(18):77–83. [Romashov AYU, Kashparova YuA. Problems of nutrition of modern students. *Health, Physical Culture and Sports*. 2020;2(18):77–83. (In Russ.)]. doi: 10.14258/zosh(2020)2.10
7. Bede F, Cumber SN, Nkfusai CN, Venyuy MA, Ijang YP, Wepngong EN, Nguti Kien AT. Dietary habits and nutritional status of medical school students: the case of three state universities in Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2020;35:15. doi: 10.11604/pamj.2020.35.15.18818
8. МР 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Гигиена питания. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации (утвержденные Главным государственным санитарным врачом РФ 22.07.2021) [G 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Food hygiene. Balanced diet. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Guidelines (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on July 22, 2021) (In Russ.)].
9. Минжасова А.И. Статистический анализ медицинских данных. *Прикладная математика и фундаментальная информатика*. 2015; 2: 193–8. [Minzhasova AI. Statistical analysis of medical data. *Applied Mathematics and Fundamental Informatics*. 2015; 2: 193–8. (In Russ.)].
10. Девришов Р.Д., Даулетова Л.А., Гелачев М.Г. Гигиеническая оценка режима дня и питания студентов медицинского университета. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;12-2(114):156–9. [Devrishov RD, Dauletova LA, Gelachev MG. A hygienic assessment of the daily routine and diet of medical university students. *International Research Journal*. 2021;12-2(114):156–9. (In Russ.)]. doi: 10.23670/IRJ.2021.114.12.063
11. Сетко А.Г., Булычева Е.В., Сетко Н.П., Носова Е.И. Гигиеническая оценка фактического питания студентов медицинского вуза и факторов, его формирующих. *Оренбургский медицинский вестник*. 2019;2(26):57–63. [Setko AG, Bulychева EV, Setko NP, Nosova EI. Hygienic assessment of the actual food of medical university students and the factors of its forming. *Orenburg Medical Herald*. 2019;2(26):57–63. (In Russ.)].
12. Omage K, Omuemu VO. Assessment of dietary pattern and nutritional status of undergraduate students in a private university in southern Nigeria. *Food Sci Nutr*. 2018;6:1890–7. doi: 10.1002/fsn.3.759
13. Vibhute NA, Baad R, Belgaumi U, Kadashetti V, Bommanavar S, Kamate W. Dietary habits amongst medical students: An institution-based study. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(6):1464–6. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_154_18
14. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204 «On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024» (In Russ.)].

УДК 616.155.191-021.3-07:612.146.3-07
DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-76-82



Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с истинной полицитемией

П.О. Горский, Е.В. Гончарова

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Цель: изучить параметры суточного мониторирования артериального давления (АД) у пациентов с истинной полицитемией и оценить их информативность в диагностике поражения сердца. **Материалы и методы.** У 63 пациентов с истинной полицитемией I-IIБ стадий и 52 здоровых лиц изучили параметры суточного мониторирования АД, определили частоту встречаемости его патологических типов, с помощью ROC-анализа оценили чувствительность и специфичность изученных показателей для ранней диагностики поражения сердца у пациентов с истинной полицитемией. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 25.0. **Результаты.** По данным анализа индекса времени гипертензии у 47,6% пациентов с истинной полицитемией выявлена систолическая артериальная гипертензия ($p = 0,012$), у 30,1% – диастолическая артериальная гипертензия в дневное время ($p = 0,03$), у 34,9% – в ночное время ($p = 0,001$). Повышение вариабельности систолического ($p < 0,002$) и диастолического ($p < 0,001$) АД и скорости утреннего подъема систолического давления ($p = 0,014$) чаще встречалось у пациентов с полицитемией по сравнению с контролем. У 69,8% пациентов регистрировались патологические типы суточного профиля АД: с недостаточным или избыточным снижением давления ночью. Информативными показателями поражения сердца явились параметры, отражающие индексы времени гипертензии, минимальное за сутки систолическое и диастолическое АД и степень ночного снижения диастолического давления. **Выводы:** у пациентов с полицитемией выявляется систоло-диастолическая артериальная гипертензия, у большинства обследованных регистрируются патологические типы суточного профиля АД; параметры суточного мониторирования АД могут применяться для ранней диагностики поражения сердца у пациентов с истинной полицитемией.

Ключевые слова: истинная полицитемия, суточное мониторирование артериального давления, индекс времени гипертензии, вариабельность артериального давления, степень ночного снижения артериального давления

Поступила в редакцию 20.05.22. Получена после исправления 23.10.2022. Принята к печати 24.11.22

Для цитирования: Горский П.О., Гончарова Е.В. Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с истинной полицитемией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:76–82. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-76-82

Для корреспонденции: Горский Петр Олегович – аспирант кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики Читинской государственной медицинской академии (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а); ORCID: 0000-0002-9990-1102; тел.: +7 (3022) 35-43-24; e-mail: reanimatr30@mail.ru

24-hour blood pressure monitoring in patients with polycythemia vera

P.O. Gorskiy, E.V. Goncharova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Aim. To study the parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with polycythemia vera and to determine their informational value for the diagnosis of heart damage. **Materials and methods.** Blood pressure parameters were monitored daily in 63 patients with I-IIБ stage polycythemia vera and 52 healthy individuals to determine the occurrence of their pathological types. The sensitivity and specificity of the studied parameters were evaluated using ROC analysis for early diagnosis of heart damage in polycythemia patients. The obtained information was processed in Statistica 25.0. **Results.** An analysis of blood pressure load showed that 47.6%, 30.1% and 34.9% of polycythemia patients suffer from systolic arterial hypertension ($p = 0.012$), daytime diastolic arterial hypertension ($p = 0.03$), and nocturnal diastolic arterial hypertension ($p = 0.001$), respectively. In comparison with healthy individuals, polycythemia patients experienced a higher variability of systolic ($p < 0.002$) and diastolic ($p < 0.001$) blood pressure, as well as the morning surge of systolic pressure ($p = 0.014$), more frequently. In 69.8% of polycythemia patients, pathological types of 24-hour blood pressure profile – with either insufficient or excessive nocturnal reduction – were observed. Informative parameters of heart damage in polycythemia patients were found to include blood pressure load, minimum daytime systolic and diastolic blood pressure, and the rate of nocturnal decrease in diastolic pressure. **Conclusions.** (1) Systolic-diastolic arterial hypertension was detected in half of polycythemia patients, with pathological types of 24-hour blood pressure profile observed in the majority of patients. (2) The parameters of 24-hour blood pressure monitoring can be used for early diagnosis of heart damage in patients with polycythemia vera.

Keywords: polycythemia vera, daily monitoring of blood pressure, blood pressure load, blood pressure variability, nocturnal decrease in blood pressure

Received 20 May 2022. Revised 23 October 2022. Accepted 24 November 2022

For citation: Gorskiy P.O., Goncharova E.V. 24-hour blood pressure monitoring in patients with polycythemia vera. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:76–82. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-76-82

Corresponding author: Petr O. Gorskiy, postgraduate student, Chita State Medical Academy; (39A, Gorky Str., Chita, 672000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9990-1102; phone: +7 (3022) 35-43-24; e-mail: reanimatr30@mail.ru

Истинная полицитемия (ИП), или болезнь Вакеза – миелопролиферативное заболевание, характеризующееся значительным увеличением количества эритроцитов, часто с сопутствующей усиленной продукцией лейкоцитов и тромбоцитов. Установлено, что 95–97% пациентов с ИП являются носителями мутации JAK2V617F, остальные – других мутаций JAK2 [1]. Заболеваемость ИП в Европе составляет 0,4–2,8 случаев на 100 тыс. населения в год. Эпидемиология данного заболевания в России не изучалась [2]. Ежегодно регистрируется 4–5 новых случаев ИП на 1 млн населения. Заболевание встречается чаще у мужчин, дебют приходится на возраст 50–60 лет [1].

Интерес к исследованию болезни Вакеза обусловлен не только самой опухолевой пролиферацией и возможностью трансформации истинной полицитемии в другие онкогематологические заболевания, но и частым вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы [3]. Пациенты с нарастающим эритроцитозом, а зачастую лейкоцитозом и тромбоцитозом становятся группой риска развития тромботических и геморрагических осложнений [4] в трудоспособном возрасте. Сердечно-сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда), жизнеугрожающие аритмии, симптомы сердечной недостаточности нередко выходят на первый план в клинической картине ИП, способствуют инвалидизации и смертности пациентов данной категории. Это определяет необходимость ранней диагностики поражения сердца у пациентов с ИП, в том числе артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), нарушений функций сокращения и расслабления миокарда, нарушений ритма сердца [5].

В ряде исследований показано, что ИП часто сопутствует АГ, которая лидирует среди сердечно-сосудистых осложнений при данной патологии [6]. Так, частота гипертонической болезни у больных ИП достигает 20%, в то время как симптоматической АГ – 16,7% [3]. При сопутствующей АГ у пациентов с ИП уменьшается степень эндотелий зависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией, то есть страдает вазорегулирующая функция эндотелия, особенно при стаже заболевания свыше 10 лет [7]. Кроме того, развивается спастический тип нарушения микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии и увеличивается уровень эндотелина-1 [8]. У пациентов с ИП на фоне повышенного артериального давления (АД) закономерно возникает гипертрофия ЛЖ концентрического типа [9].

В литературе имеется немного работ, посвященных изучению АГ при ИП на основании изучения параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Показано, что при сочетании ИП с АГ у 51% больных встречается АГ 1-й степени, у 43% – АГ 2-й степени и у 6,7% – АГ 3-й степени [10]. При этом увеличивается индекс времени АГ и уменьшается степень ночного снижения АД. Изучение особенностей АГ на основании параметров СМАД у пациентов с ИП для ранней диагностики поражения сердца не проводилось.

Цель настоящей работы состояла в исследовании параметров СМАД у пациентов с ИП и оценке их информативности в диагностике поражения сердца.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 63 пациента (27 мужчин и 36 женщин) с диагнозом истинной полицитемии I-IIБ стадии, находящихся на лечении в ГУЗ «Читинская районная больница», ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы. Исследование открытое контролируемое, проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами GCP, одобрено локальным этическим комитетом ЧГМА, протокол № 92 от 29.10.2018 г.

Диагноз ИП был установлен в соответствии с критериями ВОЗ (2008 г. и редакцией 2016 г.) на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей (уровень доказательности А), а также молекулярно-генетического исследования периферической крови (качественная полимеразная цепная реакция на наличие мутации V617F гена JAK2). Контрольную группу составили 52 здоровых человека.

Продолжительность заболевания ИП составила 7,4 [1,5; 11,5] года, уровень гемоглобина – 173,5 [170,8; 174,3] г/л, гематокрита – 52,7 [52,1; 53,2]%, эритроцитов – 6,0 [5,9; 6,1]×10¹²/л, тромбоцитов – 295,0 [288,9; 301,2]×10¹²/л, лейкоцитов – 9,0 [9,0; 9,1]×10⁹/л. Уровень гемоглобина в группе контроля составил 128,5 [127,9; 130,5] г/л. Большинство пациентов предъявляли жалобы на головные боли и головокружения, шум в ушах, общую слабость, кожный зуд, боли в кончиках пальцев рук (эритромелалгии), чувство дискомфорта и периодические боли в области сердца, реже – боли в животе за счет спленомегалии, одышку при нагрузке, отеки на ногах.

Всем пациентам проводились: сбор анамнеза и жалоб (национальность, семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, курение, сопутствующие заболевания), полное общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей, СМАД на аппарате «Кардиотехника-04-ЗРМ» (фирма «Инкарт», СПб, Россия) в течение 23,0 [22,1; 23,9] часа. Анализировали показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), показатели суточного ритма по степени ночного снижения АД (СНС), определяли тип суточного профиля АД: нормальная СНС (диппер), недостаточная СНС (нон-диппер), избыточная (овер-диппер), устойчивое повышение ночного АД (найтпикер).

Для количественной оценки величины и длительности повышения АД в течение суток использовали индексы времени (ИВ), нормированные индексы площади (НИП). ИВ определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают «критические» величины (дневное АД 140/90 и ночное – 120/80 мм рт. ст.). Нормированный индекс площади – показатель, который зависит от степени превышения критического уровня и от длительности превышения критического

уровня АД в исследуемый период суток. В зависимости от ИВ выделяют: нормотонию – ИВ <25%, лабильную АГ – ИВ имеет пограничные значения 25–50%, стабильную АГ – ИВ повышенный >50%.

Дополнительно всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование с доплерографией и тканевой доплерографией фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов с помощью ультразвукового сканера экспертного класса Philips датчиками X5-1, L12-3, C5-1, по общепринятой методике, в шести последовательных сердечных циклах, измерения проводились трижды, после чего вычислялось среднее значение соответствующего параметра. Измерения проводили стандартным биплановым методом, с расчетом на поверхность тела (BSA) и в В-режиме (индексированный объем ЛП, площадь ЛП, полость ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса по Симпсону и систолическое укорочение). Оценивались параметры диастолической функции левого желудочка: скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, отношение указанных скоростей, параметры тканевой доплерографии: пиковая скорость в раннюю диастолу (Em) на фиброзном кольце митрального клапана, пиковая скорость в позднюю диастолу (Am), их отношение (Em/ Am).

В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, болезнями сердечно-сосудистой системы ишемического и не ишемического генеза, рядом соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, с вторичными полицитемиями, а также получающих химиотерапию.

Анализ нормальности распределения признаков проводился с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Сравнение исследуемых групп проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера. Для статистически значимых параметров эхокардиографического исследования на основании ROC-анализа были определены пороговые значения, обладающие наибольшей специфичностью [11]. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Результаты исследования

При анализе максимального систолического АД за сутки (САД макс) выявлена тенденция к увеличению этого показателя у пациентов с ИП, хотя не было

достигнуто статистически значимой разницы по сравнению с контролем ($p = 0,21$) (табл. 1).

Аналогично изменялось максимальное диастолическое АД (ДАД макс) за сутки, ($p = 0,88$).

Параметры минимального систолического и диастолического АД за сутки (САД мин, ДАД мин) были достоверно выше в группе пациентов по сравнению с контролем, однако оставались в пределах нормальных референсных значений (табл. 1). Среднедневное САД (САД ср. днем) превышало показатель контроля на 12,9% ($p < 0,001$), среднедневное ДАД – не различалось в группах, хотя имела тенденция к его увеличению у больных ИП ($p = 0,08$). Средноночные САД и ДАД у пациентов с ИП были выше показателей здоровых лиц на 18,9% и 33% соответственно ($p < 0,001$).

Степень ночного снижения ДАД оказалась выше в 1,7 раза в группе больных, чем в группе контроля ($p = 0,04$). Индексы времени (ИВ) гипертензии за счет САД днем и ночью, за счет ДАД ночью у больных ИП превышали параметры здоровых лиц в 2,2 раза ($p = 0,003$), 1,8 раза ($p = 0,021$) и 3,3 раза ($p = 0,006$) соответственно. Полученные данные указывают на умеренную (лабильную) систолическую АГ в дневное время и преимущественно умеренную систоло-диастолическую АГ в ночное время у этой категории пациентов. Медианные значения показателей НИП для САД и ДАД как днем, так и ночью были многократно выше аналогичных параметров в контроле ($p < 0,001$). Повышение показателей НИП и ИВ свидетельствует об относительно равномерной гипербарической нагрузке. Индексы времени гипотонии САД были ниже в группе здоровых, однако все показатели в обеих группах оставались в пределах нормальных значений. Индекс времени гипотонии ДАД в ночное время у больных ИП превышал в 2,6 раза группу контроля.

Величины утреннего подъема САД и ДАД не различались в группах, в то время как скорость утреннего подъема САД была выше в 2,2 раза в группе пациентов с ИП ($p = 0,048$).

Учитывая значимые изменения параметров СМАД у пациентов с ИП, представляло интерес выявить частоту встречаемости артериальной гипертензии, нарушений variability, скорости подъема и степени ночного снижения артериального давления у пациентов с полицитемией (табл. 2). Как видно из таблицы 2, у 47,6% пациентов с ИП встречалась систолическая АГ в дневное время, при этом лабильная АГ в 20,6% случаев, стабильная АГ – в 27% случаев ($p = 0,012$). Диастолическая АГ в дневное время регистрировалась у больных ИП в 30,1% случаев, в ночное время – в 34,9% случаев. У остальных пациентов по индексу времени выявлялась нормотония.

Вариабельность САД в дневное и ночное время в 1,6 раза ($p < 0,002$), а вариабельность ДАД – в 3,5 раза ($p < 0,001$) чаще регистрировалась в группе больных ИП по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2).

Увеличение скорости утреннего подъема САД встречалось в группе больных в 4 раза чаще, чем в контроле ($p < 0,014$).

Таблица 1

Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с истинной полицитемией

Параметр	1-я группа, n = 63	2-я группа, n = 52	Тестовая статистика
САД макс. (сут.)	171,0 [163,2; 174,1]	151,0 [132,8; 152,5]	$U = 421,0, p = 0,21$
ДАД макс. (сут.)	98,0 [95,7; 107,4]	92,0 [90,6; 95,1]	$U = 508,0, p = 0,88$
САД мин. (сут.)	112,5 [101,8; 114,5]	84,5 [81,3; 88,8]	$U = 220,5, p < 0,001$
ДАД мин. (сут.)	51,0 [50,4; 62,2]	44,5 [42,0; 45,9]	$U = 333,5, p = 0,019$
САД ср. днем	140,0 [137,3; 145,7]	124,0 [123,7; 127,5]	$U = 210,5, p < 0,001$
ДАД ср. днем	84,5 [75,6; 86,9]	68,2 [61,0; 70,6]	$U = 379,6, p = 0,08$
САД ср. ночью	85,0 [80,6; 85,3]	71,5 [71,2; 73,4]	$U = 157,5, p < 0,001$
ДАД ср. ночью	82,5 [76,7; 83,9]	62,0 [61,0; 63,9]	$U = 161,5, p < 0,001$
Степень ночного снижения САД	14,5 [9,4; 22,5]	10,5 [9,3; 21,5]	$U = 365,5, p = 0,05$
Степень ночного снижения ДАД	21,0 [17,4; 36,9]	12,5 [12,4; 15,3]	$U = 359,5, p = 0,04$
ИВ гипертензии, САД днем, %	26,5 [19,1; 28,2]	12,0 [10,9; 19,9]	$U = 286,5, p = 0,003$
ИВ гипертензии, САД ночью, %	43,0 [35,3; 50,9]	23,3 [20,5; 25,1]	$U = 421,0, p = 0,021$
ИВ гипертензии, ДАД днем, %	11,5 [10,2; 22,2]	4,5 [4,1; 6,7]	$U = 449,5, p = 0,36$
ИВ гипертензии, ДАД ночью, %	15,0 [14,8; 25,3]	4,5 [4,5; 9,8]	$U = 312,5, p = 0,006$
ИВ гипотонии, САД днем, %	12,0 [10,8; 18,0]	5,0 [4,7; 7,2]	$U = 327,0, p = 0,013$
ИВ гипотонии, САД ночью, %	12,0 [10,1; 17,7]	3,4 [3,3; 6,5]	$U = 290,5, p = 0,002$
ИВ гипотонии, ДАД днем, %	19,5 [16,8; 25,1]	12,0 [11,7; 17,2]	$U = 404,0, p = 0,14$
ИВ гипотонии, ДАД ночью, %	18,0 [14,9; 22,2]	7,0 [6,5; 10,4]	$U = 295,0, p = 0,004$
НИП САД днем, мм рт. ст./час	5,7 [4,9; 5,9]	0,8 [0,7; 0,9]	$U = 397,0, p < 0,001$
НИП САД ночью, мм рт. ст./час	13,6 [12,3; 14,0]	0,6 [0,5; 0,7]	$U = 272,0, p < 0,001$
НИП САД за сутки, мм рт. ст./час	9,6 [8,6; 9,9]	0,7 [0,6; 0,8]	$U = 215,0, p < 0,001$
НИП ДАД днем, мм рт. ст./час	9,2 [8,2; 9,5]	3,4 [3,1; 3,5]	$U = 348,0, p < 0,001$
НИП ДАД ночью, мм рт. ст./час	8,5 [7,8; 8,8]	3,6 [3,5; 3,8]	$U = 356,0, p < 0,001$
НИП ДАД за сутки, мм рт. ст./час	8,2 [8,0; 8,8]	3,6 [3,3; 3,9]	$U = 265,0, p < 0,001$
Величина утреннего подъема САД	36,5 [25,4; 42,1]	20,0 [19,5; 33,0]	$U = 496,5, p = 0,76$
Величина утреннего подъема ДАД	16,0 [15,3; 27,3]	14,0 [13,7; 23,9]	$U = 516,0, p = 0,96$
Скорость утреннего подъема САД	13,0 [12,3; 21,2]	6,0 [5,2; 10,4]	$U = 455,0, p = 0,041$
Скорость утреннего подъема ДАД	11,0 [10,6; 20,1]	9,0 [6,0; 15,6]	$U = 502,0, p = 0,82$

По степени ночного снижения АД среди пациентов с ИП нами были выделены типы суточного профиля АД: дипперы (СНС 10–20%) составили 30,2% (19/63) больных, овер-дипперы (СНС > 20%) составили 44,4% (28/63) больных и нон-дипперы (СНС < 10%) – 25,4% (16/63) больных. Найтпикеры (подъем АД ночью) в нашем исследовании не встретились (табл. 2).

Установлено, что у пациентов с ИП имеются структурно-функциональные нарушения миокарда, проявляющиеся увеличением камер сердца, гипертрофией левого желудочка, преимущественно межжелудочковой перегородки, развитием легочной гипертензии, нарушением глобальной диастолической функции, преимущественно левого желудочка, диастолической дисфункцией фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов (табл. 3).

На основании полученных в нашем исследовании данных был выполнен ROC-анализ с целью

определить и сравнить чувствительность и специфичность изучаемых диагностических параметров СМАД для ранней диагностики поражения сердца у пациентов с истинной полицитемией (наличия диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ)). В качестве маркера ДДЛЖ у пациентов с ИП использовали один из первых изменяющихся в условиях нагрузки параметр тканевой доплер-эхокардиографии – отношение пиковой скорости в раннюю диастолу на фиброзном кольце митрального клапана к пиковой скорости в позднюю диастолу (E_m/A_m). В результате проведенного ROC-анализа наиболее информативными показателями явились параметры, отражающие индексы времени САД и ДАД, минимальные за сутки САД и ДАД и степень ночного снижения ДАД. У данной категории пациентов эти параметры наиболее тесно связаны с развитием ДДЛЖ (табл. 4).

Таблица 2

Частота встречаемости артериальной гипертензии, нарушений variability, скорости подъема и степени ночного снижения давления у пациентов с истинной полицитемией

Параметр		1-я группа, n = 63	2-я группа, n = 52	Тестовая статистика
Нормотония		52,4% (33/63)	96,2% (50/52)	$\chi^2 = 4,19$, $df = 1$, $p = 0,012$
Артериальная гипертензия за счет САД днем	Лабильная	20,6% (13/63)	3,8% (2/52)	
	Стабильная	27,0% (17/63)	0% (0/52)	
Нормотония		52,4% (33/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2 = 5,15$, $df = 2$, $p = 0,08$
Артериальная гипертензия за счет САД ночью	Лабильная	25,4% (16/63)	7,7% (4/52)	
	Стабильная	22,2% (14/63)	0% (0/52)	
Нормотония		69,8% (44/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2 = 6,2$, $df = 2$, $p = 0,03$, $V = 0,31$
Артериальная гипертензия за счет ДАД днем	Лабильная	23,8% (15/63)	7,7% (4/52)	
	Стабильная	6,3% (4/63)	0% (0/52)	
Нормотония		65,1% (41/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2 = 14,02$, $df = 2$, $p = 0,001$, $V = 0,44$
Артериальная гипертензия за счет ДАД ночью	Лабильная	28,6% (18/63)	7,7% (4/52)	
	Стабильная	6,3% (4/63)	0% (0/52)	
Повышение variability САД в дневное и ночное время		79,4% (50/63)	50% (26/52)	$\chi^2 = 5,35$, $df = 1$, $p < 0,002$, $V = 0,27$, $OR = 4,0$ [95% ДИ 1,18–13,59]
Повышение variability ДАД в дневное и ночное время		74,6% (47/63)	21,2% (11/52)	$\chi^2 = 18,15$, $df = 1$, $p < 0,001$, $V = 0,5$, $OR = 11,8$ [95% ДИ 33,0–37,55]
Увеличение скорости утреннего подъема САД		79,4% (50/63)	19,2% (10/52)	$\chi^2 = 1,24$, $df = 2$, $p = 0,014$
Увеличение скорости утреннего подъема ДАД		100,0% (63/63)	88,5% (46/52)	$\chi^2 = 0,35$, $df = 1$, $p = 0,56$
Степень ночного снижения САД	Нормальная	30,2% (19/63)	92,3% (48/52)	$\chi^2 = 2,74$, $df = 2$, $p = 0,25$
	Избыточная	44,4% (28/63)	7,7% (4/52)	
	Недостаточная	25,4% (16/63)	0% (0/52)	
Степень ночного снижения ДАД	Нормальная	20,6% (13/63)	96,2% (50/52)	$\chi^2 = 15,17$, $df = 2$, $p < 0,001$, $V = 0,46$
	Избыточная	79,4% (50/63)	3,8% (2/52)	
	Недостаточная	0% (0/63)	0% (0/52)	

Обсуждение полученных данных

Нами установлено, что почти 50% обследованных пациентов с ИП имели признаки АГ. При этом в дневное время наблюдалась лабильная систолическая АГ, в ночное время – преимущественно лабильная систоло-диастолическая АГ с высокой скоростью утреннего подъема САД и ДАД. У 69,8% пациентов с ИП регистрировались патологические типы суточного профиля АД: овер-дипперы и нон-дипперы.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [5, 6, 10]. Механизм развития артериальной гипертензии при полицитемии носит многофакторный характер. Абсолютный эритроцитоз

нарушает реологические и свертывающие свойства крови, поскольку увеличивается объем циркулирующей крови, растет общее и периферическое сопротивление сосудов. Повышение уровня гемоглобина приводит к возрастанию вязкости крови, что обуславливает склонность к сосудистым тромбозам, гипоксическому повреждению тканей, повреждению эндотелия сосудов и повышению кровенаполнения внутренних органов. У пациентов с ИП возникает эритроцитарная инфильтрация почек, оказывающая влияние на почечные механизмы АГ [11, 12]. Рецидивы ИП с формированием глубоких нарушений гемостаза, постэритромиического миелофиброза и опухолевой прогрессии заболеваний возникают на фоне высокой концентрации

Таблица 3

Структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с истинной полицитемией

Показатель	1-я группа, n = 63	2-я группа, n = 52	Тестовая статистика
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	25,0 [25,5; 26,2]	23,5 [23,5; 23,9]	$U = 350,5, p = 0,03$
Объем ПП, мл	40,0 [36,8; 41,3]	27,5 [22,0; 27,9]	$U = 137,0, p < 0,001$
Базально-поперечный размер ПЖ, мм	28,0 [27,7; 30,9]	27,0 [26,5; 27,7]	$U = 437,0, p = 0,29$
КДР ЛЖ, мм	50,0 [47,3; 52,2]	48,0 [47,8; 49,9]	$U = 488,5, p = 0,69$
КСР ЛЖ, мм	46,5 [43,5; 48,4]	41,5 [41,1; 43,0]	$U = 308,5, p = 0,008$
ТМЖП _д , мм	11,7 [11,2; 12,1]	11,0 [10,5; 11,3]	$U = 422,0, p = 0,21$
ТЗСЛЖ _д , мм	11,0 [10,7; 11,3]	10,5 [10,1; 10,9]	$U = 478,0, p = 0,59$
ММЛЖ, г	190,0 [184,5; 216,8]	116,5 [111,1; 128,1]	$U = 96,0, p = 0,001$
ИММЛЖ, г/м ²	217,0 [206,9; 242,0]	105,0 [101,3; 115,5]	$U = 24,5, p = 0,001$
Фракция выброса, %	69,5 [65,0; 70,1]	67,5 [66,9; 70,1]	$U = 496,0, p = 0,76$
Систолическое укорочение, %	41,5 [37,4; 42,4]	37,5 [37,5; 40,0]	$U = 456,5, p = 0,42$
Скорость трикуспидальной регургитации, см/сек	251,0 [241,0; 253,7]	244,0 [242,2; 249,9]	$U = 423,0, p = 0,22$
E, см/с	63,0 [61,4; 67,0]	69,0 [65,0; 69,5]	$U = 406,0, p = 0,15$
A, см/с	78,0 [74,4; 78,7]	68,0 [66,8; 70,9]	$U = 255,0, p = 0,001$
E/A, ед	0,7 [0,7; 0,8]	0,9 [0,9; 1,1]	$U = 271,1, p = 0,002$
DT _E , мс	220,0 [212,0; 229,1]	217,5 [216,3; 230,9]	$U = 496,0, p = 0,76$
IVRT, мс	103,5 [97,4; 106,2]	106,5 [106,5; 116,4]	$U = 434,0, p = 0,28$
Em, см/с TD	7,0 [6,3; 7,0]	9,0 [9,0; 10,1]	$U = 130,0, p = 0,001$
Am, см/с TD	15,0 [14,1; 15,3]	12,0 [11,2; 12,1]	$U = 192,5, p = 0,001$
Em/Am, ед TD	0,7 [0,7; 1,3]	1,0 [1,0; 1,1]	$U = 124,0, p = 0,001$
Sm, см/с TD	6,0 [6,0; 6,6]	7,5 [6,7; 7,6]	$U = 319,0, p = 0,01$

Таблица 4

Информативность пороговых значений параметров суточного мониторирования артериального давления в диагностике поражения сердца при истинной полицитемии

Параметры	Порог	Se	Sp	AUC	Тестовая статистика
ИБ гипертензии, САД днем, %	$\geq 22,5$	0,90	0,60	0,72 (95% ДИ 0,60–0,85)	$p = 0,003$
ИБ гипертензии, ДАД ночью, %	$\geq 20,5$	0,70	0,75	0,72 (95% ДИ 0,59–0,85)	$p < 0,05$
САД мин. (сут.)	$\geq 113,5$	0,50	1,0	0,79 (95% ДИ 0,65–0,92)	$p < 0,001$
ДАД мин. (сут.)	≥ 56	0,45	0,92	0,68 (95% ДИ 0,52–0,84)	$p = 0,02$
Степень ночного снижения ДАД	$\geq 14,5$	0,75	0,60	0,65 (95% ДИ 0,50–0,80)	$p = 0,04$

Примечание: AUC (Area Under Curve, площадь под кривой) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (должен быть больше 0,5);

Se – чувствительность (sensitivity), $Se = 100\% \times TP/D = 100\% \times TP/(TP+FN)$, где Se – чувствительность, %, TP (True Positives) – истинно положительные (верно классифицированные положительные) результаты, D – общее число подтвержденных случаев заболевания (положительного результата), FN (False Negatives) – ложноотрицательные (неверно классифицированные положительные) результаты;

Sp – специфичность (specificity), $Sp = 100\% \times TN/D = 100\% \times TN/(TN+FP)$, где Sp – специфичность, %, TN (True Negatives) – истинно отрицательные (верно классифицированные отрицательные) результаты, D – общее число неподтвержденных случаев заболевания (отрицательного результата), FP (False Positives) ложноположительные (неверно классифицированные отрицательные) результаты.

провоспалительных цитокинов, которые участвуют в прогрессировании АГ [13].

Установленные параметры СМАД у пациентов с ИП указывают на возможность их использования для специфической ранней диагностики поражения сердца, наряду с показателями ДДЛЖ. Эти значения представляют полезный инструмент для комплексной оценки функции расслабления миокарда при отсутствии возможности проведения тканевой доплер-эхокардиографии.

Выводы

1. У пациентов с полицитемией выявляется систоло-диастолическая артериальная гипертензия, у большинства обследованных регистрируются патологические типы суточного профиля АД.

2. Параметры суточного мониторирования АД могут применяться для ранней диагностики поражения сердца у пациентов с истинной полицитемией.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ГПО, ГЕВ

Сбор и обработка материала – ГПО, ГЕВ

Статистическая обработка – ГПО

Написание текста – ГПО, ГЕВ

Редактирование – ГЕВ

Литература / References

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Ломаиа Е.Г., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Грицаев С.В., Зарицкий А.Ю., Ионова Т.И., Капланов К.Д., Мартынкевич И.С., Митина Т.А., Полушкина Е.С., Поспелова Т.И., Соколова М.А., Судариков А.Б., Туркина А.Г., Шагохин Ю.В., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2021;14(2):262–98. [Melikyan AL, Kovrigina AM, Suborceva IN, Shuvaev VA, Morozova EV, Lomaia EG, Afanashev BV, Ageeva TA, Bajkov VV, Vinogradova OYu, Grichev SV, Zarickij AYU, Ionova TI, Kaplanov KD, Martynkevich IS, Mitina TA, Polushkina ES, Pospelova TI, Sokolova MA, Sudarikov AB, Turkina AG, Shatoxin YuV, Shmakov RG, Savchenko VG. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ph-negative myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (2020 edition). *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2021;14(2):262–98. (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262298
2. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan J-J, Kröger N, Thiele J, Buske C. Philadelphia chromosomenegative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(5):85–99. doi: 10.1093/annonc/mdv203
3. Калиберденко В.Б., Кузнецов Э.С., Захарова А.Н., Малев А.Л., Шпирина Т.А., Расулов Н.А., Ганиева Л.С., Огир Т.В., Чолах Б.Г. Повышенная вязкость крови – один из факторов развития кардиоваскулярных осложнений у больных с истинной полицитемией. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;2(68):23–6. [Kaliberdenko VB, Kuznecov ES, Zaharova AN, Malev AL, Shpirina TA, Rasulov NA, Ganieva LS, Ogir TV, Cholah BG. Increased blood viscosity is one of development factors of cardiovascular complications in patients with polycythemia vera. *International Research Journal*. 2018;2(68):23–6. (In Russ.)]. doi: 10.23670/IRJ.2018.68.007
4. Танашян М.М., Шабалина А.А., Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Кузнецова П.И. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;4:49–55. [Tanashyan MM, Shabalina AA, Rojtmann EV, Vavilova TV, Kuznecova PI. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke against the background of polycythemia vera. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;4:49–55. (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2020.052
5. Горский П.О., Гончарова Е.В. Кардиогемодинамические показатели миокарда у пациентов с истинной полицитемией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;4(4):46–53. [Gorskij PO, Goncharova EV. Cardiac and hemodynamic parameters of the myocardium in patients with polycythemia vera. *Siberian Medical Review*. 2022;4(4):46–53. (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2022-4-46-53
6. Гороховская Г.Н., Завьялова А.И., Мартынов А.И. Влияние диуретона на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией с истинной полицитемией. *Терапевтический архив*. 2003;75(8):26–32. [Gorohovskaya GN, Zavyalova AI, Martynov AI. Influence of diureton on indicators of 24-hour monitoring of arterial pressure in patients with arterial hypertension with polycythemia vera. *Therapeutic archive*. 2003;75(8):26–32. (In Russ.)].
7. Швейнов А.И., Гулидова Ю.М., Степченко М.А., Князева Л.И. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных артериальной гипертензией, обусловленной истинной полицитемией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012;1(1):51. [Shveynov AI, Gulidova YuM., Stepchenko MA, Knyazeva LI. Violation of the vaso-regulatory function of the endothelium in patients with arterial hypertension caused by polycythemia vera. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2012;1(1):51. (In Russ.)].
8. Давыдкин И.Л., Козлова Н.С., Золотовская И.А., Ройтман Е.В. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):610–9. [Davydikin IL, Kozlova NS, Zolotovskaya IA, Roytman EV. Hypertension in patients with polycythemia vera: Focus on microcirculation. *Arterial Hypertension*. 2016;22(6):610–9. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-610-619
9. Завьялова А.И. Артериальная гипертензия и безболевого ишемия миокарда при истинной полицитемии: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Москва. 2004:45 с. [Zav'yalova A. I. Arterial hypertension and painless myocardial ischemia in polycythemia vera. Abstract to a dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2004: 45 с. (In Russ.)].
10. Муравьева Л.П., Муравьева О.В., Михайлова Е.В., Жуков А.Г. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией на фоне истинной полицитемии. *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке*. 2013;15(4):3–4. [Murav'eva LP, Murav'eva OV, Mihajlova EV, Zhukov AG. Results of 24-hour blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension on the bases of polycythemia vera. *Online scientific & educational bulletin. Health&education millennium*. 2013.15(4):3–4. (In Russ.)].
11. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;1(1):148–53. [Mudrov VA. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;1(1):148–53. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2021_1_148
12. Волошинова Е.В., Сафарова К.Н., Яковлева Е.В., Сажнова С.И. Поражение почек при истинной полицитемии как проблема междисциплинарного взаимодействия. *Клиническая нефрология*. 2021;13(2):76–9. [Voloshinova EV, Safarova KN, Yakovleva EV, Sazhnova SI. Kidney damage in polycythemia vera as a problem of interdisciplinary interaction. *Clinical Nephrology*. 2021;13(2):76–9. (In Russ.)]. doi: 10.18565/nephrology.2021.2.76-79
13. Степченко М.А. Динамика провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием терапии. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2006;24:113–20. [Stepchenko MA. Influence of hypotensive therapy on the pro-inflammatory cytokines and endothelial dysfunction in hypertension patients with polycythemia vera. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2006;24:113–20. (In Russ.)].

УДК 616.2-002.5-06+616.2-022:578.834.1

616.2-022:578.834.1-06+616.2-002.5-053.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-83-87



Течение туберкулеза у подростка на фоне коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение)

А.Д. Пахлавонова, Е.А. Сокольская, И.Е. Мильянкova

Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

В настоящее время имеются единичные сведения о клинических проявлениях туберкулеза на фоне развития новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) у детей и подростков. Представлен клинический случай туберкулеза органов дыхания у подростка при сопутствующем диагнозе SARS-CoV-2, демонстрирующий гладкое неосложненное течение обеих инфекций.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, лечение, SARS-CoV-2

Поступила в редакцию: 18.09.22. Получена после доработки: 24.09.22. Принята к печати: 14.11.22

Для цитирования: Пахлавонова А.Д., Сокольская Е.А., Мильянкova И.Е. Течение туберкулеза у подростка на фоне коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:83–87. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-83-87

Для корреспонденции: Пахлавонова Азиза Дамировна – младший научный сотрудник научного детско-подросткового отдела Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2); ORCID: 0000-0003-3994-2620; e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Tuberculosis and SARS-CoV-2 coinfection in an adolescent child (clinical case)

A.D. Pakhlavonova, E.A. Sokolskaya, I.E. Milyankova

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

Publications in modern literature on tuberculosis and SARS-CoV-2 coinfection in children and adolescents are rare and insufficient. In this paper, we describe a clinical case of tuberculosis and SARS-CoV-2 coinfection in an adolescent child. An uncomplicated course of both diseases was demonstrated.

Keywords: tuberculosis, children, treatment, adolescent, SARS-CoV-2

Received 18 September 2022. Revised 24 September 2022. Accepted 14 November 2022

For citation: Pakhlavonova A.D., Sokolskaya E.A., Milyankova I.E. Tuberculosis and SARS-CoV-2 coinfection in an adolescent child (clinical case). *Pacific Medical Journal*. 2022;4:83–87. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-83-87

Corresponding author: Aziza D. Pakhlavonova – researcher, Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases under the Ministry of Health of the Russian Federation (bldg. 4/2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-3994-2620; e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) может способствовать активации латентной туберкулезной инфекции [1–2]. Имеются единичные сведения о клинических проявлениях и взаимном влиянии SARS-CoV-2 и туберкулеза у детей и подростков [3–6], при этом отмечается более легкое течение SARS-CoV-2 у детей в сравнении со взрослыми [7, 8].

Приводим клинический случай течения туберкулеза на фоне коронавирусной инфекции у пациента Б., 2006 года рождения.

Anamnesis vitae: родился и постоянно проживает в г. Москве. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактических прививок нет, отказ родителей. Из перенесенных заболеваний – острые респираторные вирусные инфекции 2–3 раза в год, перенесенные детские инфекции отрицают, на учете у узких специалистов не состоят. Аллергологический анамнез не отягощен. Подросток не посещает общеобразовательное учреждение, надомное обучение.

Anamnesis morbi: в конце ноября 2020 г. у подростка появились жалобы на сухой кашель, повышение температуры тела до 39 °С. К педиатру не обращались. Лечился самостоятельно (жаропонижающие, муколитики). Мазок со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки на SARS-CoV-2 в ноябре – отрицательный (сдали самостоятельно). На фоне самостоятельно подобранного лечения отмечалась отрицательная динамика в виде появления кровохарканья при сохраняющихся гипертермии и симптомов интоксикации.

В январе 2021 г. повторно сдан мазок на SARS-CoV-2, результат отрицательный. Самостоятельно обратились в медицинский центр для проведения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, на которой выявлены очаговые тени и деструктивные изменения в верхней доле левого легкого (рис. 1). Обратились самостоятельно в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей в связи с изменениями на КТ легких и повторным кровохарканьем.

Фтизиатрический анамнез: впервые осмотрен фтизиатром 15.01.2021 г.

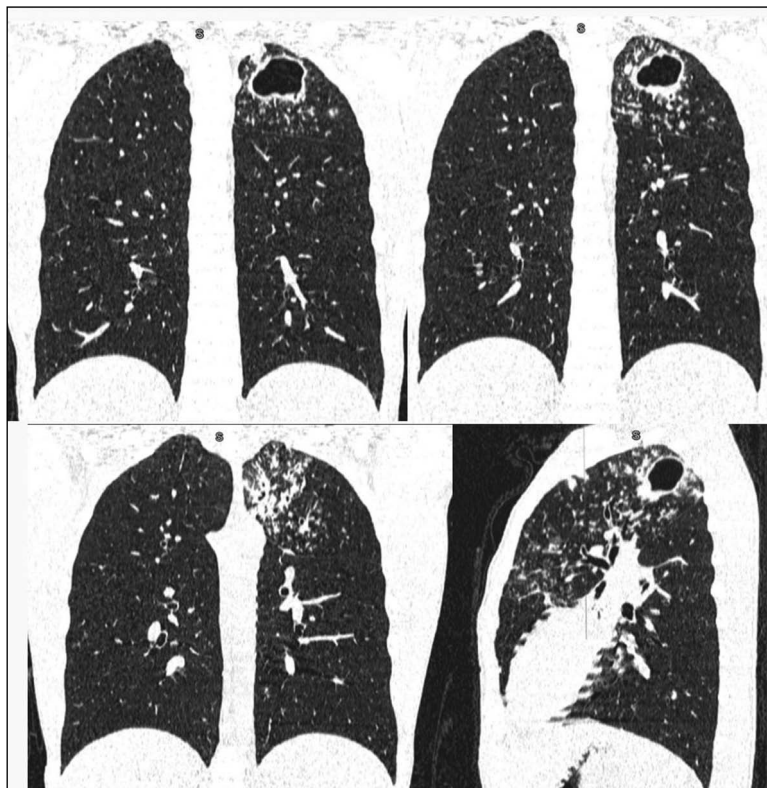


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки 06.01.2021 г.

Вакцинирован БЦЖ-М (вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации) в роддоме (2006 г.). Иммунодиагностические пробы в динамике: проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении в 2009 г. – реакция отрицательная, 2013 г. – папула 11 мм. Назначен иммунодиагностический Диаскинтест, от постановки теста родители отказались, провели тест QuantiFERON-TB Gold (QIAGEN N.V.) – результат положительный. С подозрением на инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения направлен на госпитализацию в Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ) для подтверждения диагноза и дальнейшего обследования и лечения.

При обследовании членов семьи по контакту с пациентом выявлен туберкулез у отца: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ (микобактерии туберкулеза) (+), лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) сохранена; у матери: очаговый туберкулез, фаза инфильтрации, МБТ (-); у сестры 10 лет: первичный туберкулезный комплекс, фаза уплотнения и кальцинации; у двоюродного брата 14 лет: инфильтративный туберкулез S1-2 левого легкого, МБТ (-).

Пациент был госпитализирован в детское туберкулезное отделение (ДТО) ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, где находился с 19.01.2021 г. по 16.06.2021 г.

При поступлении пациент отмечал жалобы на слабость, влажный кашель без примеси крови, быструю утомляемость, потливость, сниженный аппетит. Общее состояние средней степени тяжести, обусловленной выраженными симптомами интоксикации, повышением температуры тела до 38,0 °С.

Астенического телосложения, рост 184 см, вес 58,8 кг, индекс массы тела 17,4. В проекции верхней доли левого легкого выслушивались влажные разнокалиберные хрипы, частота дыхательных движений – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, тахикардия (частота сердечных сокращений 90 в минуту). При 3-кратном люминесцентном исследовании мокроты обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, устойчивые к стрептомицину.

Пациент представлен на врачебную комиссию, выставлен клинический диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ (+), лекарственная устойчивость к стрептомицину. Осложнения: кровохарканье.

Осмотрен офтальмологом: миопия слабой степени. Спазм аккомодации. Лечение этамбутолом не противопоказано. УЗИ почек и надпочечников: очаговое образование правой почки (киста).

В интенсивную фазу лечения назначено: изониазид 0,6 г/сут., рифампицин 0,6 г/сут., пиразинамид 1,5 г/сут., амикацин 1,0 г/сут. в течение 3 мес. (90 доз), затем амикацин заменен на этамбутол 1,0 г/сут.

02.06.2021 г. проведена фибробронхоскопия с установкой эндобронхиального клапана в верхнезональный бронх левого легкого.

На фоне лечения отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания очагов и уменьшения полости деструкции в левом легком (рис. 2).

По просьбе родителей мальчик выписан из отделения с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого, фаза рассасывания и рубцевания, МБТ (-), лекарственная устойчивость к стрептомицину. Установка эндобронхиального

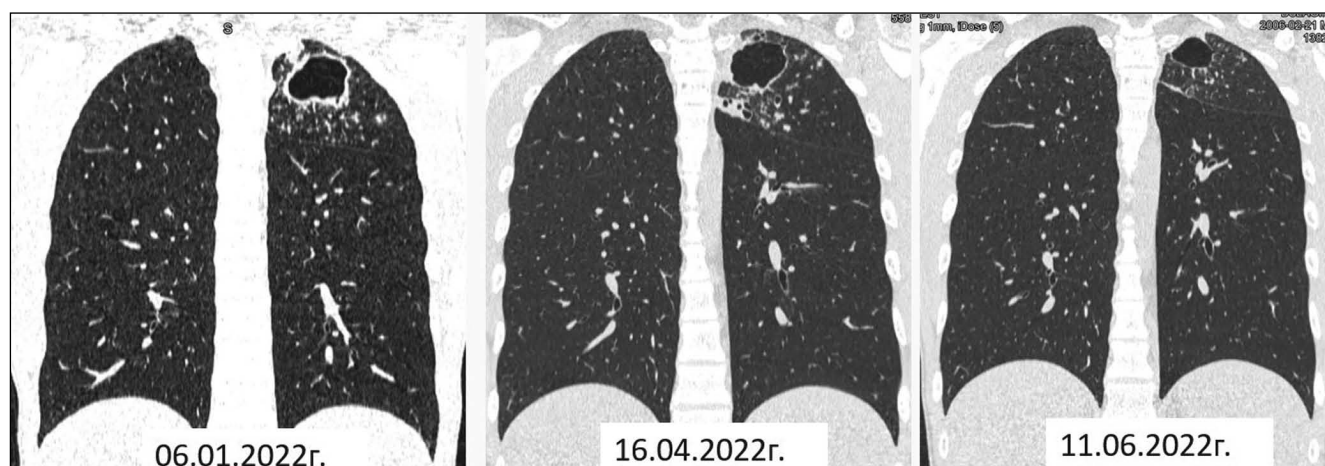


Рис. 2. Рентгенологическая динамика.

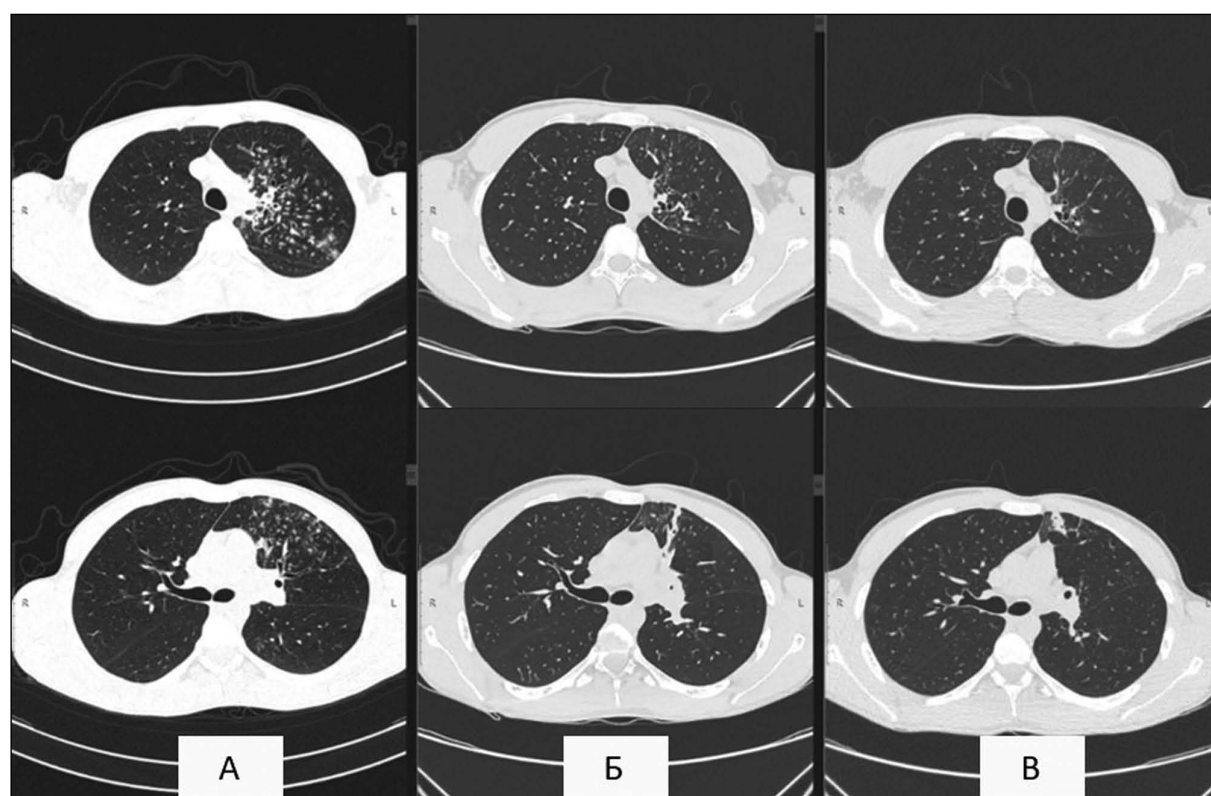


Рис. 3. Рентгенологическая динамика (А – 06.01.2021 г., Б – 11.06.2021 г., В – 17.08.2021 г.)

клапана в верхнезональный бронх левого легкого (02.06.2021 г.). Сопутствующий диагноз: миопия слабой степени тяжести. Киста правой почки. Рекомендовано лечение амбулаторно под контролем фтизиатра. На момент выписки 16.06.2021 г.: пациент абациллирован через 1,5 месяца от начала лечения, прибавил в весе 5,5 кг, купированы симптомы интоксикации. По данным КТ органов грудной клетки от 11.06.2021 г. отмечается дальнейшая положительная динамика. На 16.06.2021 г. получено 150 доз ПТП в интенсивную фазу лечения.

Контрольное обследование в амбулаторно-консультационном отделении ФГБУ НМИЦ ФПИ МЗ РФ 17.08.2021 г.: лечение в фазу продолжения переносит удовлетворительно, получает изониазид 0,6 г/сут., рифампицин 0,6 г/сут., пиразинамид 1,5 г/сут.; на КТ органов грудной клетки от 17.08.2021 г. дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения

размеров очагов поражения, закрытия полости распада с формированием линейного фиброза (рис. 3). От начала лечения прибавил в весе 8,6 кг. Лечение продолжено в прежнем объеме.

Повторная госпитализация в детское туберкулезное отделение ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ с целью удаления эндобронхиального клапана, находился на лечении с 28.01.2022 г. по 19.02.2022 г.

На момент осмотра жалоб нет. По органам и системам без особенностей. Мазок со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки на SARS-CoV-2 на момент поступления – результат отрицательный. На КТ от 02.12.2021 г. дальнейшая положительная динамика.

Проведена фибробронхоскопия 01.02.2022 г.: извлечение эндобронхиального клапана из верхнезонального бронха слева.

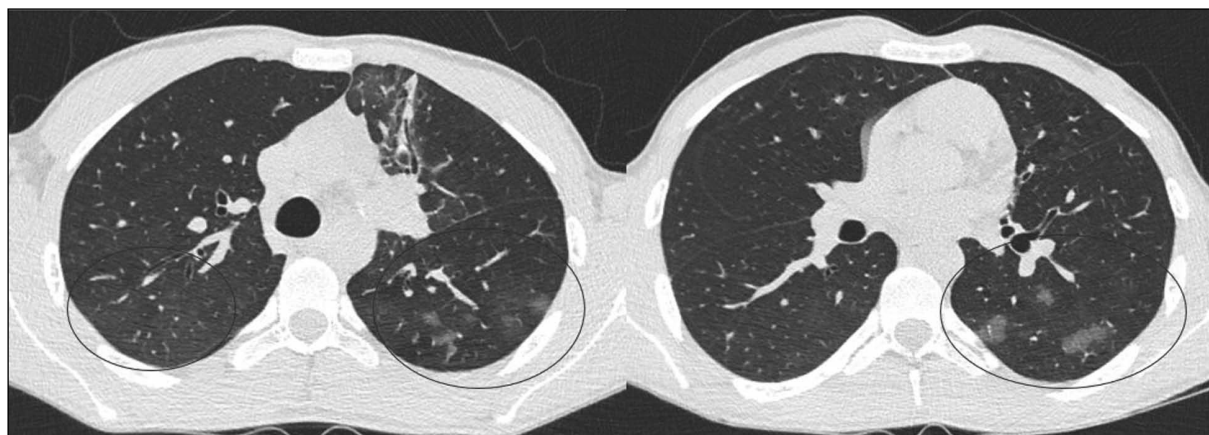


Рис. 4. На контрольной КТ органов грудной клетки от 03.02.2022 г. в обоих легких отмечаются зоны «матового стекла» (выделены красным цветом)

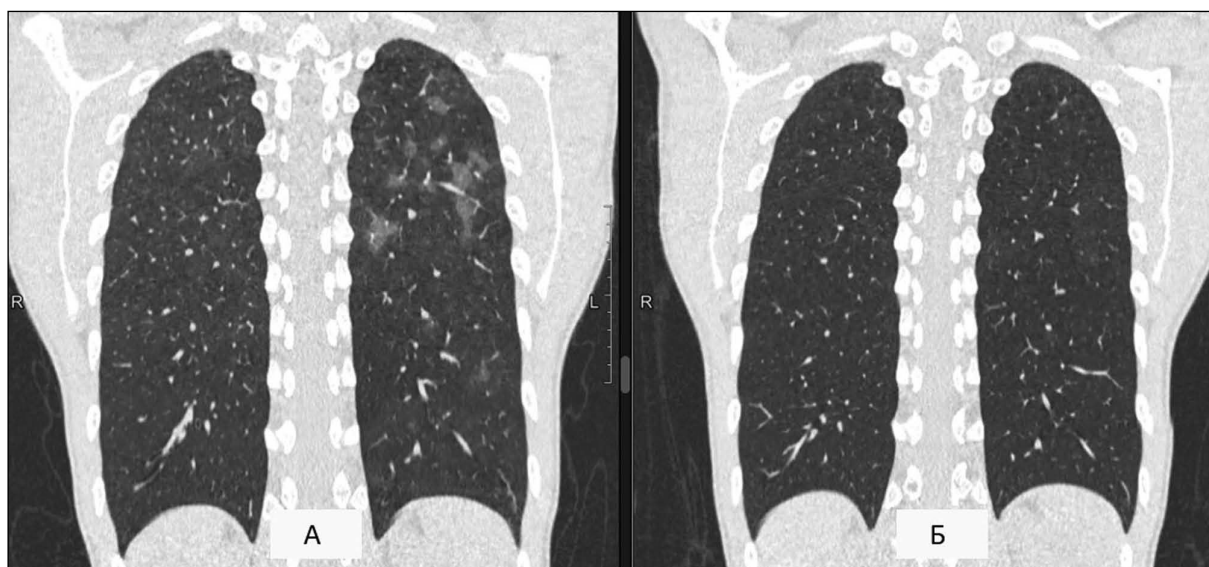


Рис. 5. Рентгенологическая динамика (А – КТ ОГК от 03.02.22 г., Б – КТ ОГК от 14.02.22 г.)

Вечером 01.02.2022 отмечался однократный подъем температуры до $38,8^{\circ}\text{C}$, на 2-й день – жалобы на общую слабость, ломоту в теле. Отмечался повторный подъем температуры до $38,6^{\circ}\text{C}$, после приема нурофена снижения не отмечается. Назначен парацетамол 0,5 однократно. На 3-й день – максимальный подъем температуры до $39,4^{\circ}\text{C}$. Для исключения осложнений, связанных с удалением эндобронхиального клапана, назначена КТ органов грудной клетки – в обоих легких визуализируются зоны матового стекла, преимущественно периферического распределения (рис. 4).

При лабораторном контроле в общем анализе крови – лейкоциты $2,99 \times 10^9/\text{л}$ ($N\ 4-9,23 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты $138 \times 10^9/\text{л}$ ($N\ 140-400 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы $1,03 \times 10^9/\text{л}$ ($N\ 1,78-6,04 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты $1,03 \times 10^9/\text{л}$ ($N\ 1,1-3 \times 10^9/\text{л}$), моноциты $0,86 \times 10^9/\text{л}$ ($N\ 0,25-0,27 \times 10^9/\text{л}$); коагулограмма – протромбин по Квику 70,0% ($N\ 78,5-120,1$), МНО 1,17 ($N\ 0,89-1,13$); D-димер – 102 нг/мл (<243); С-реактивный белок – 22,8 мг/л ($<5,0$); прокальцитонин 0,23 нг/мл ($N\ 0-0,1$). ОАМ и Б/х анализ крови – показатели в пределах нормы.

На 4-й день взят мазок со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки на SARS-CoV-2 – результат положительный

(при поступлении в отделение результат на SARS-CoV-2 был отрицательный).

Перевод в обсервационное отделение ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ с диагнозом: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (в анализе мазка со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки от 04.02.22 г. № 200121002 методом ПЦР PНК SARS-CoV-2 обнаружена). Консультирован инфекционистом, назначено лечение (с 04.02.22 г.): умифенофир 200 мг $\times$ 4 р/сут. № 5; парацетамол 500 мг $\times$ 3 р/сут.; амоксициллина/клавуланат (амоксиклав) 1200 мг $\times$ 3 р/сут. № 3; питьевой режим; глюкоза 5% – 200 мл + аскорбиновая кислота 5% – 5,0 № 3.

Через 10 дней выполнена контрольная КТ (14.02.2022 г.). Отмечается положительная динамика течения SARS-CoV-2 в виде значительного уменьшения размеров, количества и интенсивности в обоих легких (ранее определявшиеся зоны «матового стекла» на рисунке выделены красным цветом). Линейный фиброз на верхушке левого легкого без динамики (рис. 5).

На момент выписки жалоб нет. Общее состояние удовлетворительное.

Пациент выписан с диагнозом: инфильтративный туберкулез S1–2 левого легкого, фаза рассасывания и рубцевания, МБТ (-), лекарственная устойчивость к стрептомицину. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (в анализе мазка со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки от 04.02.22 г. № 200121002 методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 обнаружена). Сопутствующий: миопия слабой степени тяжести. Киста правой почки.

Пациенту рекомендовано продолжение лечения в прежнем объеме, общим курсом до 15 месяцев, КТ органов грудной клетки, ежемесячный лабораторный контроль, наблюдение у фтизиатра, педиатра, инфекциониста, детского окулиста по месту жительства.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует неосложненное течение SARS-CoV-2 на фоне туберкулеза органов дыхания. При динамическом наблюдении обострения туберкулезного процесса у пациента не отмечено (на КТ органов грудной клетки на момент окончания основного курса лечения – в обоих легких без очаговых и инфильтративных изменений, линейный фиброз на верхушке левого легкого в сравнении от 14.02.2022 г. без динамики).

Стоит отметить важность проведения ежегодных иммунодиагностических проб у детей и подростков, а также флюорографических обследований взрослого населения в период пандемии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21. doi: 10.1186/s12941-020-00363-1
2. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, et al. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;24(5):544–545. doi: 10.5588/ijtld.20.0151
3. Mohr-Holland E, Douglas-Jones B, Apolisi I, et al. Tuberculosis preventive therapy for children and adolescents: an emergency response to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5:9–161 doi: 10.1016/S2352-4642(21)00003-1
4. Zimmer AJ, Klinton JS, Oga-Omenka C, et al. Tuberculosis in times of COVID-19. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76(3):310–316 doi: 10.1136/jech-2021-2175295
5. Goussard P, Solomons RS, Andronikou S, et al. COVID-19 in a child with tuberculous airway compression. *Pediatric pulmonology*. 2020; 55(9):2201–2203. doi: 10.1002/ppul.249276
6. Schaaf HS, Du Preez K, Kruger M, et al. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine and the COVID-19 pandemic: responsible stewardship is needed. 2020 doi: 10.5588/ijtld.20.0267
7. Stefanuto PPG, Fernandes CJD, Cruz CGD, et al. COVID-19 in a child with down syndrome and extensive pulmonary tuberculosis: a case report. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2021;21:553–557 doi: 10.1590/1806-9304202100S200013
8. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Губкина М.Ф., Эрешов А.Э., Петракова И.Ю., Крушинская Е.А. Туберкулез и COVID-19 у детей и подростков – две волны пандемии: опыт и выводы. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(2):6–12. [Ovsyankina ES, Panova LV, Gubkina MF, Ergeshov AE, Petrakova IYu, Krushinskaya EA. Tuberculosis and COVID-19 in Children and Adolescents. Two Waves of the Pandemic: Experiences and Conclusions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(2):6–12. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-2-6-12

УДК 002.5-053.32-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-88-91



Случай туберкулеза у недоношенного новорожденного с благоприятным исходом

Е.Ф. Лугинова^{1,2}, Д.А. Николаева¹, О.И. Гурьева¹, Е.А. Никифорова³¹ Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск, Россия² Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия³ Перинатальный центр Республиканской больницы №1, Якутск, Россия

В статье приведен клинический пример благоприятного исхода химиотерапии туберкулеза у недоношенного новорожденного. Рассмотрено влияние ранней диагностики на развитие и исход заболевания. Показано, что у новорожденного отсутствуют специфическая симптоматика и клинические признаки туберкулеза. В связи с этим при появлении у новорожденных признаков инфекционного заболевания необходимо учитывать анамнез матери, результаты ее флюорографического обследования после родов. Для достижения благоприятного исхода важна своевременная изоляция новорожденного от больной матери, раннее начало специфической химиотерапии, ведение пациента фтизиатрами совместно с педиатрами-неонатологами, врачами-реаниматологами.

Ключевые слова: туберкулез, недоношенность, новорожденный, ранняя диагностика

Поступила в редакцию 18.09.22. Получена после исправления 21.11.2022. Принята к печати 24.11.22

Для цитирования: Лугинова Е.Ф., Николаева Д.А., Гурьева О.И., Никифорова Е.А. Случай туберкулеза у недоношенного новорожденного с благоприятным исходом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:88–91. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-88-91

Для корреспонденции: Лугинова Евдокия Федоровна – заместитель директора по детству государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»; профессор кафедры внутренних болезней и общеврачебной практики (семейная медицина) факультета последипломного обучения врачей медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, доктор медицинских наук (677015, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 87/5); ORCID: 0000-0002-4695-2811; тел.: +7 (4112) 40-38-93, +7 (914) 223-48-37; e-mail: luginovaef@mail.ru

A case of tuberculosis in a premature newborn with favorable outcome

E.F. Lugina^{1,2}, D.A. Nikolaeva¹, O.I. Guryeva¹, E.A. Nikiforova³

¹ Scientific and Practical Center “Phthisiology”, Yakutsk, Russia; ² Medical Institute of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; ³ Perinatal Center of the Republican Hospital No 1, Yakutsk, Russia

This paper presents a clinical case of a favorable tuberculosis chemotherapy outcome in a premature newborn. The role of early diagnosis in the development and outcome of the disease is shown. The newborn had no specific symptoms and clinical signs of tuberculosis. Therefore, when signs of an infectious disease appear in newborns, account should be taken of the mother's medical history and the results of her fluorographic examination after childbirth. A favorable outcome can be achieved by timely separation of newborns from infected mothers, prompt commencement of specific chemotherapy, and patient management by phthisiatricians, neonatologists, and resuscitators.

Keywords: tuberculosis, prematurity, newborns, early diagnosis

Received 18 September 2022. Revised 21 November 2022. Accepted 24 November 2022

For citation: Lugina E.F., Nikolaeva D.A., Guryeva O.I., Nikiforova E.A. A case of tuberculosis in a premature newborn with favorable outcome. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:88–91. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-88-91

Corresponding author: Evdokiya F. Lugina, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, MD, PhD, Professor of Family Medicine Department of Medical University (93, P. Alekseev St., Yakutsk, 677015, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4695-2811; e-mail: luginovaef@mail.ru

В России в последние годы удалось достичь устойчивого снижения показателя заболеваемости и смертности от туберкулеза [1–5]. При благоприятной тенденции эпидемической ситуации особую озабоченность вызывают случаи врожденного туберкулеза [6–8].

Представляем клинический случай туберкулеза у недоношенного новорожденного ребенка, родившегося от больной туберкулезом женщины.

Фтизиатрический анамнез: родился от матери, у которой туберкулезный процесс выявлен после родов при флюорографическом осмотре. Клинический диагноз матери: Диссеми-

нированный туберкулез легких, I группа диспансерного учета, микобактерии туберкулеза (МБТ (+)), чувствительность сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП). Гистологическое исследование плаценты выявило хроническую плацентарную недостаточность, недоношенную беременность, склеротический вариант хориона с кальцинированными изменениями в виде синцитиальных клеток, амнионит.

Из анамнеза жизни. Ребенок родился от 5-й беременности, 5-х родов на 35-й неделе гестации. Беременность протекала на фоне анемии тяжелой степени тяжести. Роды оперативные, ребенок родился с весом 1720 г, длина тела 44 см. Состояние при рождении тяжелое, Аpgar 7/8 баллов, 3 суток ребенок

находился в отделении реанимации и интенсивной терапии с респираторным дистресс-синдромом, дыхательной недостаточностью II степени, антенатальной гипоксией, морфофункциональной незрелостью, недоношенностью 35 недель. Выхаживался в условиях кувеза. Вакциной БЦЖ не привит.

В динамике состояние стабильное с улучшением до средней степени тяжести, ребенок был адаптирован на обычный режим, температуру тела удерживал, сосал самостоятельно, готовился к плановой выписке домой.

На 26-й день жизни вакцинирован против гепатита В, и в тот же день температура тела у ребенка поднялась до 38 °С, катаральных проявлений не отмечено. На фоне высокой температуры отмечались кратковременные судорожные подергивания.

На рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) легких в S6 левого легкого определяется фокус уплотнения средней интенсивности размером 1,9 × 0,9 × 0,9 см (рис. 1 А).

В прикорневых отделах отмечаются множественные мелкие очаги диссеминации. Корни малоструктурные, в левом корне множественные гиперплазированные лимфоузлы бронхопульмональной группы, в верхнем средостении ретрокавальное и бифуркационные пространства завуалированы (рис. 1 Б).

Методом люминесцентной микроскопии в содержимом желудка обнаружены единичные МБТ, методом полимеразной цепной реакции (GeneXpert) – ДНК МБТ. Позднее получен результат посева на МБТ – до 100 КОЕ (2+), чувствительность сохранена ко всем ПТП.

В возрасте 35 суток пациент переведен в туберкулезный стационар. При поступлении состояние ребенка тяжелое, обусловленное интоксикацией, телосложение нормостеническое, вес – 2700 г, рост – 48 см. На осмотр реагирует двигательной активностью, в сознании. Периферические лимфатические узлы не увеличены, тургор кожи удовлетворительный, эластичность сохранена. Большой родничок 1 см в диаметре, не напряжен, менингеальной симптоматики нет. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Костно-суставная система без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме. Дыхание через нос свободное. Обе половины грудной клетки участвуют в акте дыхания равномерно, при дыхании отмечается умеренное втяжение нижних ребер. Перкуторно над легкими определяется

ясный легочный звук по всем полям, при аускультации дыхание пуэрильное, хрипов нет, частота дыхания – 60 в минуту. Тоны сердца – ясные, ритмичные, прослушивается систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений – 166 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, стул регулярный.

Решением врачебной комиссии ребенку выставлен диагноз: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной, паратрахеальной групп в фазе инфильтрации, осложненный бронхолегочным поражением верхней доли левого легкого.

Назначен III режим химиотерапии (РХТ). Питание преимущественно через желудочный зонд, сосательный рефлекс крайне слабый, объем питания 55 мл через каждые 3 часа с ночным 6-часовым перерывом.

Через месяц лечения по III РХТ температура тела у ребенка нормализовалась, вес – 3900 г (при поступлении вес 2700 г), но сохранялась слабость. Самостоятельно из соски высасывал 30–40 мл молока, оставшийся объем подавался через желудочный зонд.

Наблюдение за пациентом проводилось совместно с неонатологами и реаниматологами. Ребенок проконсультирован главным внештатным специалистом детским фтизиатром МЗ РФ, профессором В.А. Аксеновой, заочно документы ребенка представлены на консультацию в НМИЦ фтизиопульмонологии.

К концу третьего месяца лечения (90 доз) отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика.

По данным РКТ-исследования органов грудной клетки в S6 левого легкого визуализируется фокус уплотнения средней интенсивности, размером 1,1 × 0,9 × 0,6 см, расположенный субплеврально (рис. 2 А). Левый корень уменьшился в размерах, правый корень структурный, теней гиперплазированных лимфоузлов и кальцинатов не выявлено (рис. 2 Б).

В общем и биохимическом анализах крови отмечена нормализация показателей. Посевы на МБТ содержимого желудка, смывных вод бронхов, мочи, кала – все отрицательные. Вес ребенка составил 4700 г, пациент стал активным, перешел

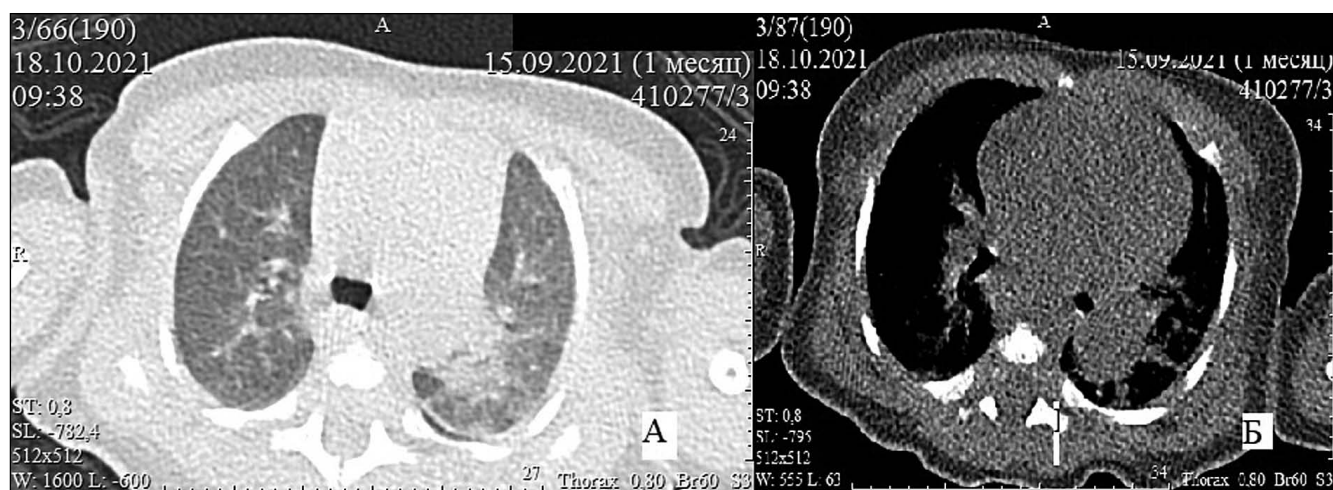


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография легких пациента в возрасте 1 мес. (до лечения). А – участок уплотнения в S6 левого легкого. Б – расширение корня левого легкого гиперплазированными лимфатическими узлами.



Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография легких пациента в возрасте 4 мес. (через 3 месяца лечения). А – уменьшение размера участка уплотнения в S6 левого легкого. Б – уменьшение размеров корня левого легкого.

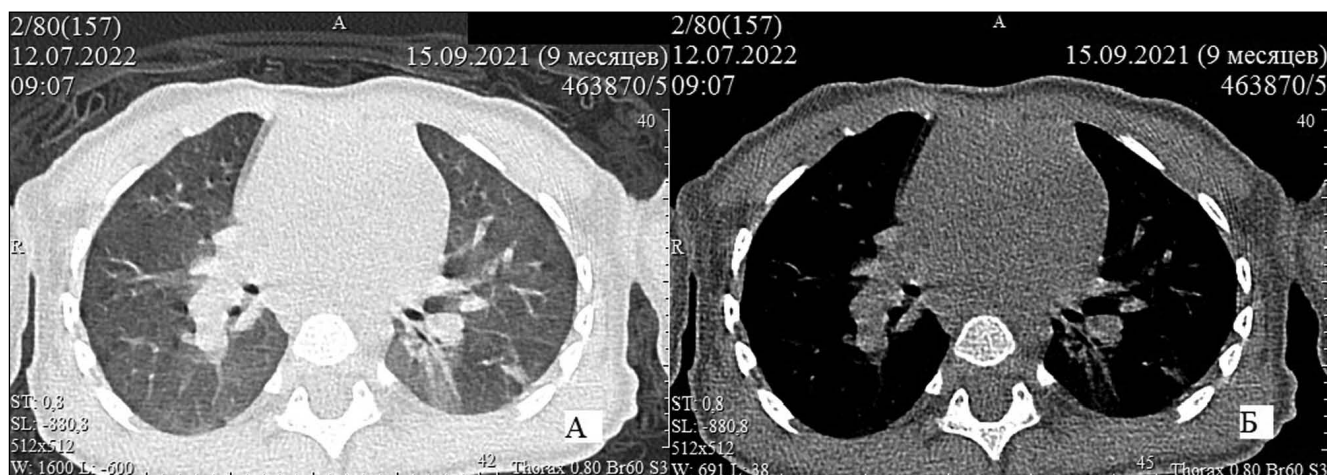


Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография легких пациента в возрасте 9 мес. (после лечения). А – в S6 левого легкого отмечается небольшой участок фиброза. Б – в корнях легких гиперплазированные лимфатические узлы и кальцинаты отсутствуют.

полностью на вскармливание из соски, с 3-месячного возраста добавлен первый прикорм. Пациент переведен на фазу продолжения химиотерапии, получал 3 ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид).

На 5-м месяце лечения отмечена дальнейшая положительная динамика по клиническим и рентгенологическим данным. Масса тела увеличилась с 2700 г при поступлении до 5245 г, отмечена стойкая нормализация температуры тела, ребенок активный, легко вступает в контакт, сон хороший, аппетит удовлетворительный.

К концу химиотерапии (270 доз) состояние пациента значительно улучшилось, отмечена положительная рентгенологическая динамика.

По данным РКТ-исследования в S6 левого легкого отмечается субплеврально расположенный небольшой участок консолидации размером $0,7 \times 0,2$ см, переходящий в участок линейного фиброза (рис. 3 А). Правый корень структурный, теней гиперплазированных лимфатических узлов и кальцинатов не выявлено, левый корень в верхнем отделе остается расширенным, четко кальцинатов не выявлено (рис. 3 Б).

В целом пациент получил 270 доз ПТП по III РХТ, переносимость ПТП удовлетворительная. Получал курсы физиотерапии,

массажа и лечебной физкультуры. При выписке из стационара состояние удовлетворительное, ребенок активный, вес – 6040 г.

Заключение

Ранняя диагностика и успешное лечение туберкулеза у недоношенного новорожденного ребенка демонстрируют необходимость тщательного изучения фтизиатрического анамнеза у родильниц и комплексного обследования ребенка относительно контакта с бактериовыделителем. Ведение таких пациентов требует участия неонатологов и неонатологов-реаниматологов и обязательной консультации в НМИЦ фтизиопульмонологии, что позволяет своевременно корректировать лечение и добиться благоприятного исхода заболевания.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЛЕФ

Сбор и обработка материала – НДА, ЛЕФ

Статистическая обработка – ЛЕФ

Написание текста – ГОИ

Редактирование – ЛЕФ

Литература / References

1. Васильева, И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность туберкулеза как показателя бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;6:9–21. [Vasileva IA, Belilobskiy EM, Borisov SE et al. Morbidity, mortality and prevalence of tuberculosis as an indicator of tuberculosis load in WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation. Part 1. Morbidity and prevalence. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;6:9–21 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21
2. Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В., Карпин В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в условиях Северного региона на современном этапе *Туберкулез и болезни легких*. 2015;5:99–100. [Kusmina NV, Nelidova NV, Karpin VA. The epidemic situation of tuberculosis under the conditions of the Northern region at the present stage. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;5:99–100 (In Russ.)].
3. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;8:15–24 [Nechaeva OB. The epidemic situation of tuberculosis in Russia. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;8:15–24 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
4. Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2017–2018 гг. М.: РИО ЦНИИОИЗ. 2019. [Nechaeva OB, Gordina AV, Sterlikov SA. Resources and activities of tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2017–2018. Moscow: FRI-HOI; 2019 (In Russ.)].
5. Цыбикова Э.Б., Зубова Н.А. Подходы к организации выявления туберкулеза органов дыхания в условиях снижения его распространенности. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;9:33–9. [Tsybikova EB, Zubova NA. Approaches to organization of respiratory tuberculosis detection when its prevalence is reducing. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019;9:33–9 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-33-39
6. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Aksenova VA. Tuberculosis in children and adolescents. Moscow.: GEOTAR-Media. 2007 (In Russ.)].
7. Богданова Е.В., Киселевич О.К., Юсубова А.Н. Врожденный туберкулез *Туберкулез и болезни легких*. 2011;1:54–8. [Bogdanova EV, Kiselevich OK, Yusubova AN. Congenital tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2011;1:54–8 (In Russ.)].
8. Лысов А.В., Мордык А.В., Плеханова М.А. Клиническое наблюдение врожденного туберкулеза у новорожденного. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2010;4:54–58. [Lysov AV, Mordyk AV, Plechanova MA. Clinical observation of congenital tuberculosis in a newborn. *Problems of tuberculosis and lung disease*. 2010;4:54–8 (In Russ.)].

УДК 616.2-002.5-089.843

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-92-95



Опыт применения метода клапанной бронхоблокации в Приморском крае при лечении туберкулеза органов дыхания у ребенка

А.Р. Мартыяс¹, Н.В. Прима², А.С. Глушкова¹, Т.Ю. Журавлева¹, П.А. Фадеев³¹ Приморский детский краевой клинический фтизиопульмонологический центр, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия³ Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр, Чита, Россия

Описан клинический случай деструктивного туберкулеза с успешным применением эндоскопической клапанной бронхоблокации у ребенка с лекарственной устойчивостью. На основании сформировавшейся лекарственной устойчивости к возбудителю туберкулеза, неэффективности проводимого лечения и отрицательной рентгенологической динамики применение метода клапанной бронхоблокации позволило добиться улучшения состояния пациента и стабилизации клинико-рентгенологической картины. Установлена положительная рентгенологическая динамика закрытия полости распада после установки эндобронхиального клапана. Через 9 месяцев эндобронхиальный клапан извлечен при бронхоскопии, рекомендовано продолжение химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, клапанная бронхоблокация, опыт лечения, клинический случай

Поступила в редакцию 17.09.2022. Получена после доработки 23.09.2022, 18.10.2022, 24.10.2022. Принята к печати 16.11.22

Для цитирования: Мартыяс А.Р., Прима Н.В., Глушкова А.С., Журавлева Т.Ю., Фадеев П.А. Опыт применения метода клапанной бронхоблокации в Приморском крае при лечении туберкулеза органов дыхания у ребенка. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:92–95. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-92-95

Для корреспонденции: Мартыяс Анна Романовна – врач-рентгенолог Приморского детского краевого клинического фтизиопульмонологического центра (690024, Приморский край, Владивосток, ул. Вторая, 21); ORCID: 0000-0001-7671-2133; тел.: +7 (902) 075-92-35; e-mail: annaromanovna93@bk.ru

Experience in using the method of valve bronchial block in Primorsky Krai in treatment of respiratory tuberculosis in a child

A.R. Martyas¹, N.V. Prymak², A.S. Glushkova¹, T.U. Zhuravleva¹, P.A. Fadeev³¹ Primorsky Children's Regional Clinical Phthisiopulmonological Center, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ³ Trans-Baikal Regional Clinical Phthisiopulmonological Center, Chita, Russia

This paper presents a clinical case of destructive pulmonary tuberculosis in a child with drug resistance successfully treated using endoscopic bronchial valve therapy. In the context of the developed drug resistance to the causative agent of tuberculosis, ineffectiveness of the conducted treatment and negative radiological dynamics, the method of endoscopic bronchial valve treatment allows the patient's condition and their clinical and radiological indicators to be improved. In the presented case, a positive X-ray dynamic was achieved in the form of closure of the decay cavity after the installation of an endobronchial valve. Following nine months, the installed endobronchial valve was removed during bronchoscopy and the continuation of chemotherapy was recommended.

Keywords: pulmonary tuberculosis, drug resistance, valvular bronchial block, treatment experience, clinical case

Received 19 September 2022. Revised 23 September 2022, 18 October 2022, 24 October 2022. Accepted 16 November 2022

For citation: Martyas A.R., Prymak N.V., Glushkova A.S., Zhuravleva T.U., Fadeev P.A. Experience in using the method of valve bronchial block in Primorsky Krai in treatment of respiratory tuberculosis in a child. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:92–95. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-92-95

Corresponding author: Anna R. Martyas, radiologist, Primorsky Children's Regional Clinical Phthisiopulmonological Center (21, Vtoraya str., 690024, Vladivostok, Primorsky Krai); ORCID: 0000-0001-7671-2133; phone: +7 (902) 075-92-35; e-mail: annaromanovna93@bk.ru

В Российской Федерации с 2008 года продолжается неуклонное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза на фоне широкого внедрения профилактических осмотров, современных методов диагностики и протоколов лечения, учитывающих международный опыт. Достигнуто также снижение доли запущенных форм среди впервые выявленных больных туберкулезом. Серьезную проблему этих мероприятий представляет лекарственная резистентность

возбудителя к противотуберкулезным препаратам. Отмечается увеличение остро прогрессирующих и деструктивных форм туберкулеза органов дыхания среди детей и подростков, что вместе с ростом лекарственной устойчивости приводит к снижению эффективности лечения. Ограниченные возможности адекватной химиотерапии деструктивных форм туберкулеза и снижение эффективности лечения заболевания ведут к необходимости применения хирургических методов.

На основании многолетних исследований и проведенных клинических испытаний разработан метод лечения туберкулеза легких и его осложнений путем применения эндобронхиального клапана.

Клапанная бронхоблокация – это малоинвазивный немедикаментозный метод лечения туберкулеза легких и его осложнений. Метод основан на создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха путем установки в его просвет эндобронхиального клапана (ЭК). Установка клапана происходит при проведении фибробронхоскопии под общей или местной анестезией. Эффективность клапанной бронхоблокации оценивается комплексно по данным клинического, рентгенологического и микробиологического исследований через каждые 2–3 месяца (промежуточные этапы) и через 4–6 недель после извлечения ЭК (заключительный этап) [1].

У пациентов детского возраста с деструктивными формами туберкулеза возникает необходимость применения эндоскопических методов лечения в связи с лекарственной устойчивостью и необходимостью закрытия полостей распада. Показаниями для проведения клапанной бронхоблокации у подростков с деструктивными процессами являются непереносимость лекарственных препаратов, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), недостаточная эффективность химиотерапии, волнообразное течение туберкулезного процесса, сопутствующие заболевания, повышающие риски рецидива туберкулеза.

В Приморском крае проведение данного эндоскопического вмешательства у детей впервые выполнено в 2021 году, и на данный момент является одним из методов лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза.

Клинический случай

Больная Е., возраст при поступлении в стационар 14 лет, находилась на лечении с 21.04.2021 г. с диагнозом: инфильтративный туберкулез S1-2 левого легкого, МБТ(-).

Анамнез болезни: Вакцинирована в роддоме, рубчик 6 мм.

Туберкулезный контакт отрицают. Ранее на учете у фтизиатра не состояла.

В плановом порядке в школе проведен Диаскинтест в 2021 г., выявлена гиперемия 6 мм (ранее проводился в 2018 г., 2019 г. – отрицательный, в 2020 г. – не проводился). Направлена на консультацию к фтизиатру. По данным компьютерной томографии (КТ) от 06.04.2021 г. в S1-2 левого легкого определяется неправильной формы перибронхиальный инфильтрат общей протяженностью 21 × 26 × 22 мм (фронтальный × сагиттальный × вертикальный), на фоне перибронхиальных очагов бронхопневмонии. В структуре инфильтрата визуализируются точечные обызвествления, просветы бронхов обрываются, перифокальные мелкие очаги плотные, продуктивного типа. Пациент направлен на госпитализацию.

Жалобы: снижение аппетита.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Перкуторно границы легких определяются в пределах нормы.

Легочный звук ясный. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Выдох не изменен. Частота дыхания – 20 в минуту.

Результаты обследований: клинический анализ крови – показатели в пределах нормы; биохимический анализ крови – незначительное повышение уровня трансаминаз (АСТ – 56,6 Ед/л; АЛТ – 59,3 Ед/л); остальные показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: без патологии.

Учитывая анамнез, данные физикальных и инструментальных обследований пациентке была назначена терапия по режиму № 3, согласно которой она получила в фазе интенсивной терапии 4 противотуберкулезных препарата (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид) № 60, в фазе продолжения лечения – 2 противотуберкулезных препарата (изониазид, рифампицин) в условиях стационара в сопровождении патогенетической терапии. При проведении контрольных компьютерных томографий органов грудной полости для оценки динамики рентгенологическая картина была стабильной. Лечение пациентки переносила удовлетворительно, жалоб не предъявляла.

При контрольной КТ от 11.10.2021 г. перед окончанием основного курса химиотерапии по режиму № 3 выявлена отрицательная динамика на фоне лечения:

определяется увеличение размеров верхушечного инфильтрата в S1-2 левого легкого до 45 × 45 × 50 мм с появлением в структуре полостной деструкции размерами 12 × 7 × 12 мм, множественных новых перифокальных очагов бронхопневмонии, преимущественно продуктивного типа. В прикорневой зоне S1+2 левого легкого с вовлечением S3 сегмента выявлен новый инфильтрат размерами 45 × 32 × 30 мм.

В связи с отрицательной рентгенологической динамикой были проведены дополнительные исследования. При клиническом анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 29 мм/час и небольшая моноцитопения – 2%. Выполнена диагностическая бронхоскопия с забором материала для микробиологического исследования. Патологических изменений в бронхиальном древе не выявлено, при исследовании смыва на наличие МБТ методом люминесцентной бактериоскопии получен отрицательный результат.

В связи с обострением патологического процесса пациентка была представлена на врачебную комиссию. По риску малой лекарственной устойчивости зарегистрирована на IV режим: фаза интенсивной терапии в виде 6 противотуберкулезных препаратов (пиразинамид – 1,5 г/сут; этамбутол – 1,2 г/сут; теризидон – 0,6 г/сут; левофлоксацин – 0,75 г/сут; линезолид – 0,6 г/сут; бекваклин – по схеме) до 240 доз, в условиях стационара.

В процессе терапии по новой схеме было выполнено КТ органов грудной полости от 09.11.2021 г., динамика отрицательная: определяется увеличение размеров, слияние инфильтратов и очагов бронхопневмонии с формированием обширной зоны альвеолярной консолидации в S1-2 и S3 левого легкого, протяженностью от корня до верхушки, размерами 92 × 62 × 74 мм, с увеличением полостной деструкции до 15 × 12 × 20 мм с плотной стенкой, толщиной около 6 мм (рис. 1).

Через 6 месяцев после пройденного курса лечения на основании неэффективности проводимого лечения, устойчивости микобактерий к препаратам, отрицательной рентгенологической картины было принято решение о проведении видеобронхоскопии с клапанной бронхоблокацией левого верхнедолевого бронха внутрибронхиальным резиновым клапаном

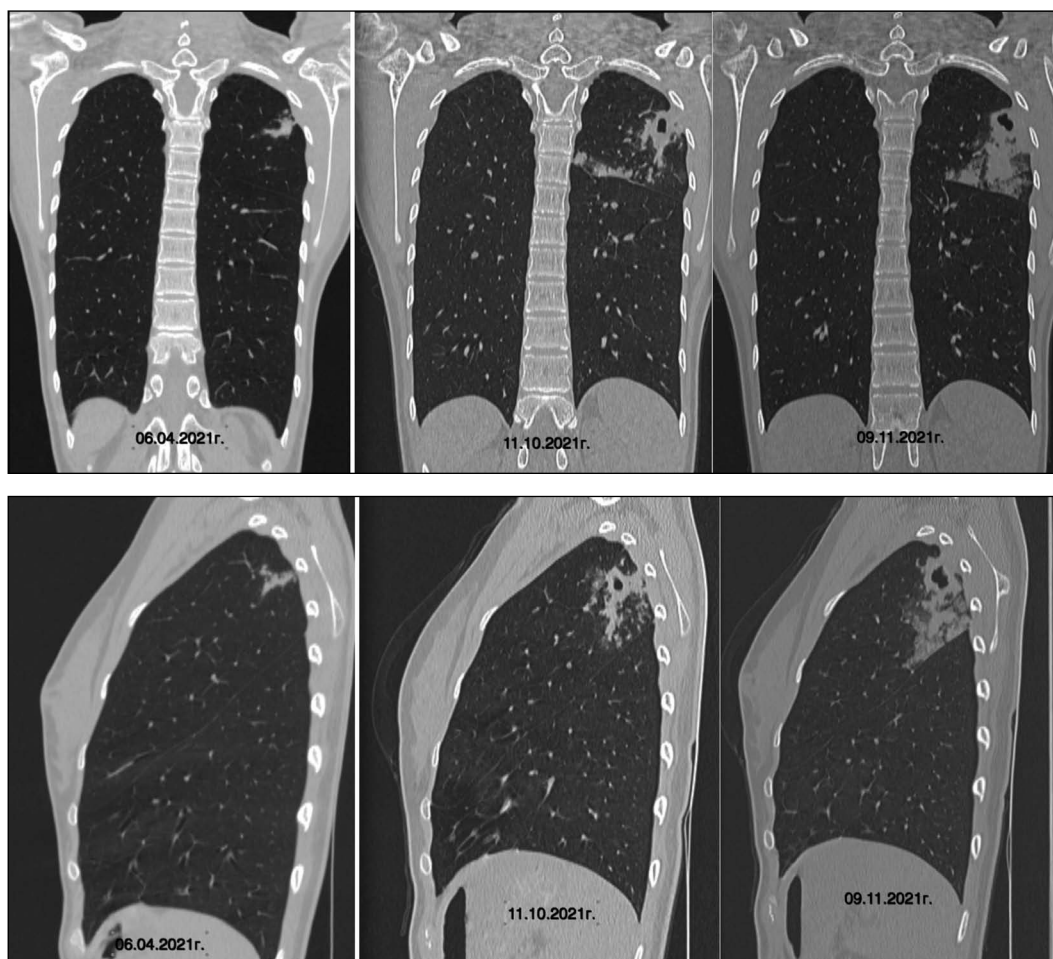


Рис. 1. КТ органов грудной полости через 6 месяцев после проведенной терапии. Отрицательная динамика на фоне лечения (формирование альвеолярной консолидации с появлением полости деструкции).

№ 9 («Медланг», Россия). Пациентка перенесла процедуру удовлетворительно, осложнений после вмешательства не было. Назначены ингаляции с сурфактантом и продолжение химиотерапии.

После проведения эндоскопического вмешательства установлена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, этионамиду. При культуральном исследовании промывных вод бронхов на плотные питательные среды от 13.10.2021 г. выявлен рост МБТ 1+.

Продолжено лечение по IV режиму: пиразинамид – 1,5 г/сут, левофлоксацин – 0,75 г/сут, этамбутол – 1,2 г/сут, линезолид – 0,6 г/сут, теризидон – 0,6 г/сут, бедаквилин (0,2 г/сут по схеме пн, ср, пт) доз № 135, ингаляции с сурфактантом.

После проведения эндоскопической операции пациентка удовлетворительно переносила назначенное лечение и физиотерапевтические процедуры в условиях стационара.

При КТ органов грудной полости от 28.12.2021 г. верхняя доля левого легкого в объеме уменьшена, в S1-2 сегменте перибронхиально и вдоль междолевой плевры определяется альвеолярное уплотнение по типу консолидации толщиной 11 мм от корня к вершине легкого протяженностью до 76 мм, с симптомом «воздушной бронхографии» с четкими контурами; в периферической части альвеолярного уплотнения просветы мелких бронхов обрываются в структуре округлого инфильтрата размерами 30 × 21 × 29 мм, полостей деструкции

не визуализируется, в окружающей ткани без признаков очагового поражения. В S3 и языковых сегментах определяются плоские плевропульмональные тяжи по типу дисковидных ателектазов.

При проведении контрольных КТ органов грудной полости от 28.02.2022 г. и от 17.05.2022 г. определяется положительная динамика в виде значительного уменьшения и уплотнения округлого инфильтрата в периферической части S1-2 сегмента левого легкого размерами до 17 × 12 × 20 мм, без полостных включений, с более четкими и ровными контурами, без признаков перифокального очагового поражения. Уменьшение толщины и протяженности альвеолярной консолидации в верхней доле левого легкого вдоль междолевой плевры до 4 мм с тракцией субсегментарных S2 бронхов, с тенденцией к формированию пневмофиброза. Разрешение дисковидных ателектазов S3 и языковых сегментах (рис. 2).

После контрольной КТ от 17.05.2022 г. назначена консультация у врача-эндоскописта по вопросу снятия бронхоблокатора. Продолжала лечение по назначенной схеме с диагнозом: Инфильтративный туберкулез S1-2 левого легкого, фаза распада и обсеменения S3 левого легкого, МБТ(+), МЛУ (изониазид, рифампицин), обострение. Состояние после бронхоблокации от 04.12.2021 г.

Через 9 месяцев после проведения клапанной бронхоблокации отмечалась положительная рентгенологическая динамика

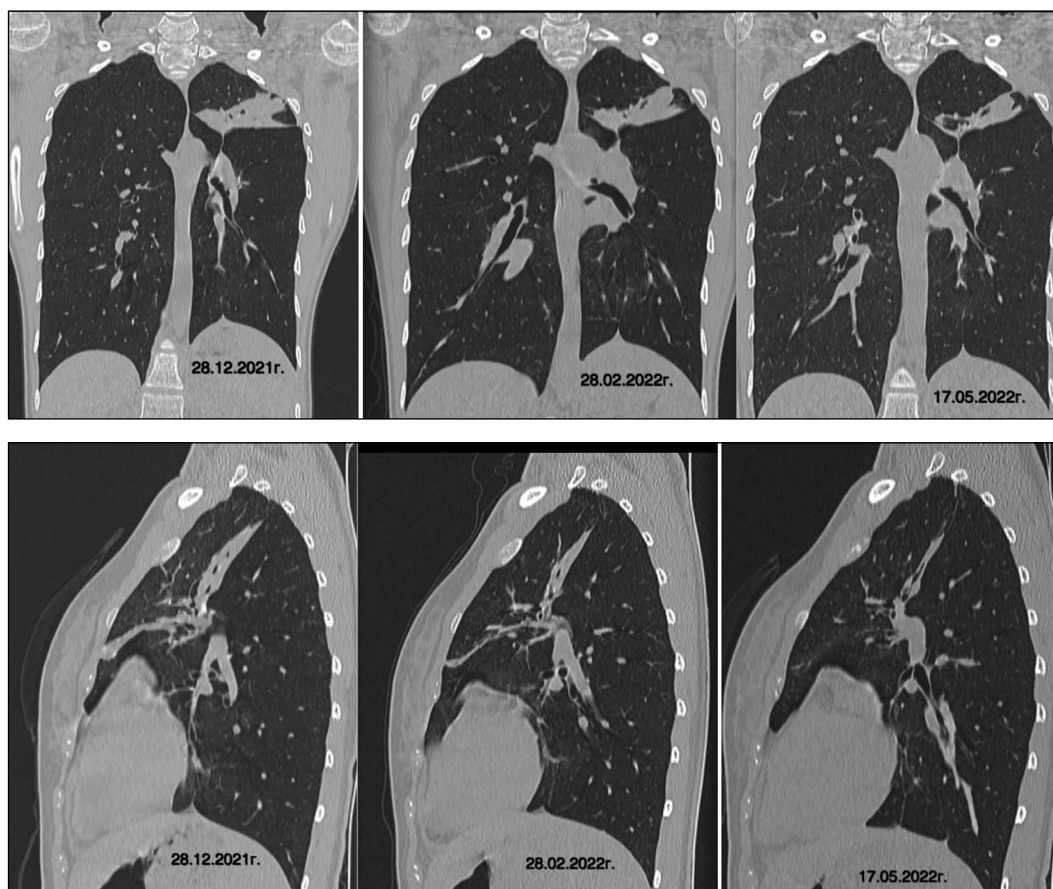


Рис. 2. КТ органов грудной полости после установки эндобронхиального клапана. Положительная динамика в виде уменьшения зоны альвеолярной консолидации, закрытия полости деструкции с тенденцией к формированию пневмофиброза.

в виде значительного уменьшения размеров и уплотнения альвеолярного инфильтрата в S1-2, полного закрытия полости деструкции, разрешение бронхолита и отсутствие КТ признаков активности процесса в динамическом наблюдении. По заключению врачебного консилиума принято решение об удалении ЭК и продолжении химиотерапии на протяжении 2 месяцев.

Таким образом достигнут положительный опыт применения методики клапанной бронхоблокации у подростка в виде закрытия полостей распада через 3 месяца после установки ЭК (на основании исследования ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза») [2]. Методика клапанной бронхоблокации в сочетании с адекватной химиотерапией противотуберкулезными препаратами является эффективным методом лечения туберкулеза легких.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МАР

Сбор и обработка данных – МАР.

Написание текста – МАР, ГАС, ПНВ

Редактирование – МАР, ГАС, ПНВ, ТЮЖ, ФАП

Литература / References

1. Ловачева О.В., Елькин А.В., Зимонин П.Е., Краснов Д.В., Краснов В.А., Левин А.В., Склюев С.В., Скорняков С.Н., Степанов Д.В., Цеймах Е.А., Шумская И.Ю. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М.: Нью-Терра, 2015. – с. 24 [Lovacheva OV, Elkin AV, Zimonin PE, Krasnov DV, Krasnov VA, Levin AV, Sklyuev SV, Skorniyakov SN, Stepanov DV, Tseymakh EA, Shumskaya IYu. Federal clinical recommendations on using bronchial valve blocking in managing pulmonary tuberculosis and its complications. Moscow: New Terra Publ., 2015, pp. 24 (In Russ.)].
2. Овсянкина Е.С., Ловачева О.В., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Полуэктова Ф.А. Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у подростка. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(6):43–6. [Ovsyankina ES, Lovacheva OV, Panova LV, Khiteva AYU, Poluehktov FA. Valve bronchial block in the integrated treatment of respiratory tuberculosis in the adolescent. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(6):43–6. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-43-46

УДК 617.7-08-039.57

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-96-98



Особенности организации амбулаторной офтальмохирургической помощи в условиях коронавирусной инфекции на базе владивостокской поликлиники № 3

А.А. Кабиева¹, Н.А. Шульгина^{1,2}, Л.В. Доронина¹, И.Д. Рыпалова¹¹ Владивостокская поликлиника № 3, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

При анализе амбулаторно-поликлинической хирургической помощи в условиях COVID-19-инфекции за 2019–2021 гг. выявлено уменьшение ее объема в 2020 г., перераспределение потока больных с его снижением в стационаре, увеличение оказания такой помощи краевым пациентам и роста операций по поводу злокачественных образований век в условиях владивостокской поликлиники № 3.

Ключевые слова: амбулаторная офтальмохирургия, в условиях COVID-19

Поступила в редакцию 31.03.22. Получена после доработки 06.06.22. Принята к печати 05.07.22

Для цитирования: Кабиева А.А., Шульгина Н.А., Доронина Л.В., Рыпалова И.Д. Особенности организации амбулаторной офтальмохирургической помощи в условиях коронавирусной инфекции на базе владивостокской поликлиники № 3. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;4:96–98. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-96-98

Для корреспонденции: Шульгина Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-3105-2562; тел.: + 7 (914) 7025392; e-mail: fobos77757@mail.ru

Organization of outpatient ophthalmic surgical care under the conditions of coronavirus infection in Vladivostok Polyclinic № 3

A.A. Kabieva¹, N.A. Shulgina^{1,2}, L.V. Doronina¹, I.D. Rypalova¹¹ Vladivostok Polyclinic № 3, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The outpatient surgical care provided during the 2019–2021 COVID-19 pandemics was analyzed. In 2020, its volume was found to decrease, with the in-hospital stay of patients being reduced. As a result, the provision of such care to regional patients and the number of operations for malignant eyelid formations in Vladivostok Polyclinic No. 3 increased significantly.

Keywords: outpatient ophthalmic surgery, COVID-19

Received 31 March 2022. Revised 6 June 2022. Accepted 5 July 2022

For citation: Kabieva A.A., Shulgina N.A., Doronina L.V., Rypalova I.D. Organization of outpatient ophthalmic surgical care under the conditions of coronavirus infection in Vladivostok Polyclinic № 3. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:96–98. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-96-98

Corresponding author: Natalia A. Shulgina, PhD, assistant, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3105-2562; phone: + 7 (914) 7025392; e-mail: fobos77757@mail.ru

Повышение доступности и качества медицинской помощи, в том числе и офтальмохирургической, – одна из ключевых задач здравоохранения Российской Федерации [1]. На амбулаторном приеме поликлинического уровня врач-офтальмолог помимо диагностики и лечения глазных заболеваний решает вопросы маршрутизации пациентов. В ходе такой работы определяется уровень оказания офтальмохирургической помощи (стационарная или амбулаторная). Вопросы маршрутизации пациентов отражены в приказе Министерства здравоохранения Приморского края от 13.07.2015 г. № 580-о «Об оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях на территории Владивостокского городского округа».

Во многих регионах страны и мире идет планомерное развитие амбулаторной хирургии как варианта реформ здравоохранения [2, 3]. Так, по данным Национального научно-исследовательского института здоровья, за период с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число операций на органе зрения было максимальным в 2007 г. и составило 12 352 случая [4].

Во Владивостокском клинично-диагностическом центре (ВКДЦ), с марта 2021 г. объединенного с владивостокской поликлиникой № 3 (ВП № 3), амбулаторная офтальмохирургическая помощь городским пациентам осуществлялась с 2004 г. одним офтальмохирургом. Ежегодный объем амбулаторной хирургической помощи составлял около 200 операций. Уже с 2007 по 2018 г. в ВКДЦ постепенно расширились

объемы и виды такой помощи. Количество врачей, обеспечивающих амбулаторную офтальмохирургическую помощь в ВКДЦ, составляло в эти годы от 2 до 3 человек. В те годы амбулаторная офтальмохирургическая помощь краевым пациентам оказывалась на базе глазного стационара Больницы рыбаков (ныне Краевой клинической больницы № 2 – ККБ № 2). В небольшом объеме такой вид помощи с 2014 г. выполнялся частными клиниками, но только на платной основе.

С началом новой коронавирусной инфекции койки во многих больницах были перепрофилированы, а оказание плановой медицинской помощи было временно остановлено [5]. С марта 2020 года койки глазного отделения ККБ № 2 были значительно сокращены, отданы под COVID-19-пациентов и офтальмохирургическая стационарная помощь оказывалась только экстренным больным. Плановая помощь в необходимых объемах в ККБ № 2 возобновилась к январю 2021 г., но амбулаторная хирургия проводится частично, только пациентам, нуждающимся в специальном анестезиологическом пособии. На базе ВКДЦ с марта 2020 г. также значительно снизились объемы оказания плановой и амбулаторной хирургической помощи. Они возобновились только в августе 2020 г. При этом уже в 2021 г. во владивостокской поликлинике № 3, несмотря на продолжающуюся коронавирусную инфекцию, объемы хирургической помощи увеличились за счет более активного направления городских пациентов, а также за счет потока краевых больных, который раньше обеспечивало глазное отделение ККБ № 2. Такое смещение приоритетов со стационарного звена на амбулаторное является оптимизацией реформ в современных условиях, проводимых в здравоохранении [6].

Анализ амбулаторной офтальмохирургической помощи на базе владивостокской поликлиники № 3 показал, что в 2019–2021 гг. прооперировано 418, 324 и 430 пациентов соответственно. Среди пациентов преобладали женщины – 689 (58,7%). В рамках амбулаторной офтальмохирургии, проводимой в ВП № 3, операции выполняются при патологии век, конъюнктивы и ревитализирующих операций с препаратом Ретиналамин при патологии сетчатки и зрительного нерва [7]. В 2019–2021 гг. большую долю в структуре хирургических операций составили ревитализирующие операции сетчатки и зрительного нерва (ЗН) Ретиналамином: 37,6, 29,6 и 22,6%, соответственно. Халазионы: 31,3, 39,8 и 38,1%. Птеригии: 7,2, 5,9 и 8,7% соответственно (рис.). Уменьшение хирургической активности в 2020 г. объясняется прекращением оказания плановой амбулаторной помощи на четыре месяца в связи с пандемией COVID-19. Уже в 2021 г., несмотря на продолжение пандемии, объем амбулаторной офтальмохирургической помощи в ВП № 3 вырос. Произошло перераспределение потока амбулаторных краевых пациентов, помощь которым ранее оказывалась силами глазного стационара ККБ № 2. Количество краевых пациентов, получивших

амбулаторную хирургическую помощь в ВП № 3, увеличилось более чем в три раза с 2019 по 2021 г. и составило 5,3, 6,2 и 18,4%. Амбулаторная офтальмохирургическая помощь по программе обязательного медицинского страхования была оказана в ВП № 3 в 2019–2021 гг. в объеме 80,7, 80,9 и 81,7% соответственно. Этот показатель, несмотря на пандемию COVID-19, оставался стабильно высоким и имел тенденцию к небольшому росту. Амбулаторные операции обеспечивались лечением в дневном стационаре поликлиники. Продолжительность наблюдения и лечения на дневном стационаре составила в среднем 6–7 дней.

Амбулаторная офтальмохирургическая помощь осуществлялась также у пациентов с дегенеративными заболеваниями век (кисты кожи век и конъюнктивы глазного яблока, атеромы, ксантелазмы и др.). С 2019 по 2021 г. эти операции составили 8,6, 10,2, 10,7% соответственно.

Особое место в амбулаторной офтальмохирургии в эти годы отводилось операциям при новообразованиях кожи век и конъюнктивы глазного яблока. Опухоли с 2019 по 2021 г. составили 14,4, 13,6 и 19,3%. На долю доброкачественных опухолей эпителиального происхождения (папиллома, кератоз, кератоакантома) пришлось 81,7, 88,6, 77,1%.

Второе место по распространенности среди опухолей в 2019–2021 гг. занимали пигментные опухоли (пограничный, внутридермальный, смешанный невус): 11,6, 6,8, 13,3%. Реже встречались доброкачественные опухоли сосудистого и соединительнотканного происхождения (гемангиомы, фибромы): 6,7, 4,6, 3,6%.

Предпочтение в лечении отдавалось хирургическим методам. Только 4,6% папиллом кожи век оперированы методом радиоволновой хирургии с использованием аппарата «Сургитрон-DF 120™» [8].

В 2019–2020 гг. не было случаев удаления злокачественных опухолей век. Но в 2021 г. на долю злокачественных опухолей пришлось 5 человек (6,0%). Гистологически был подтвержден базальноклеточный рак: 3 узловой и 2 разъедающе-язвенной форм. После проведенных операций все пациенты были направлены под наблюдение к офтальмологу и онкологу по месту жительства.

Таким образом, анализ амбулаторной хирургической помощи на базе Владивостокской поликлиники № 3 в условиях коронавирусной инфекции с 2019 по 2021 г. показал снижение объемов этой помощи в 2020 г. Выявлено небольшое увеличение объема такой помощи в 2021 г. за счет перераспределения потоков пациентов, ранее получавших эту помощь на базе глазного стационара. Отмечено увеличение количества амбулаторных операций краевым пациентам до 18,4%. Оказание амбулаторной офтальмохирургической помощи показало рост числа злокачественных опухолей век – базалиом век – до 6%. Использование дневного стационара амбулаторного поликлинического типа для хирургии владивостокской поликлиникой № 3 позволяет рациональнее использовать стационарный

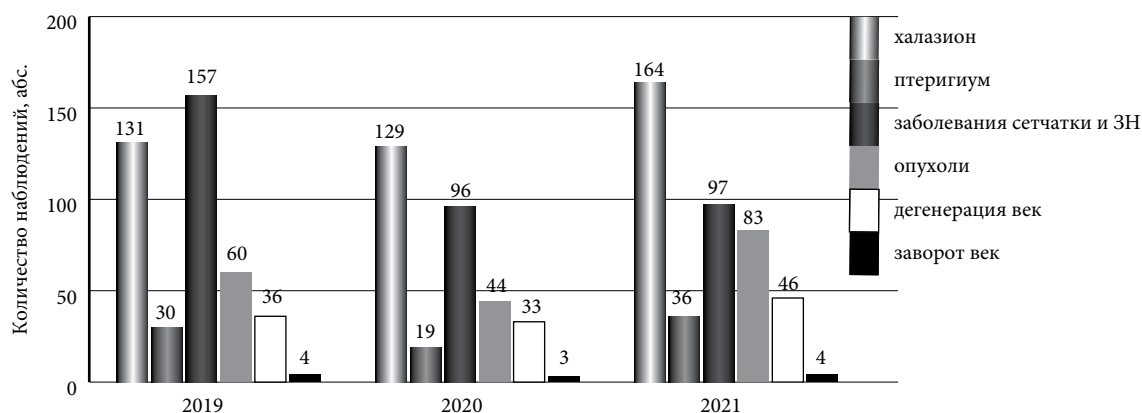


Рис. Число пациентов, оперированных в 2019–2021 гг. в ВП № 3.

кочный фонд в условиях сохраняющегося его дефицита. Развитие амбулаторной офтальмохирургии ВП № 3 возможно при оснащении современным оборудованием, расходными материалами, инструментарием и лекарствами, а также укомплектованности медицинскими кадрами, владеющими необходимыми знаниями, практическими навыками и внедряющими современные технологии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Чухраев А.М., Фраймович В.Б., Овсянников А.М. Управление развитием медицинских комплексов ключевой компетенции в российском здравоохранении: методология и опыт проектирования систем эффективного управления. СПб.: Человек, 2014. 263с. [Chukhraev AM, Fraimovich VB, Ovsyannikov AM. Management of the development of medical complexes of key competence in Russian healthcare: methodology and experience in designing effective management systems. – St. Petersburg: Man, 2014. – 263 p. (in Russ).]
2. Новолодская О.И., Сушкова М.А., Чернатова И.А. Структура оперативных вмешательств в офтальмологической практике Центра амбулаторной хирургии КГБУЗ «Вивея». Современные технологии в офтальмологии. 2020;2:19–22. [Novolodskaya OI, Sushkova MA, Chernatova IA. The structure of surgical interventions in the ophthalmic practice of the Center for Ambulatory Surgery of the State Budgetary Institution of Health «Viveya». Modern technologies in ophthalmology. 2020;2:19–22. (in Russ).]
3. Robert L. Day Surgery- National and International from the Past to the Future. J. Ambulatory Surgery. 2006;12:143–5.
4. Щепин В.О., Миргородская О.В. Организация и оказание амбулаторной хирургической медицинской помощи населению Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012;3:31–5. [Shchepin VO, Mirgorodskaya OV. Organization and provision of outpatient surgical medical care to the population of the Russian Federation. Problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2012;3:31–5. (in Russ).]
5. Вечорко В.И. Медицинская помощь в стационаре больным COVID-19: опыт 2020–2021 гг. ГKB № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ. Московская медицина. 2021; 3(43):11–3. [Vechorko VI. Medical care in the hospital for patients with COVID-19: experience in 2020–2021 City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov DZM. Moscow medicine. 2021; 3(43):11–3. (in Russ)]
6. Никитина О.Г., Кочорова Л.В. Современные проблемы организации амбулаторной офтальмологической медицинской помощи в крупном городе. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:252–4. [Nikitina OG, Kochorova LV. Modern problems of organizing outpatient ophthalmic medical care in a large city. Modern problems of science and education. 2015;3:252–4. (in Russ)]
7. Шульгина Н.А., Хохлова А.С., Доронина Л.В., Рогачева Л.В., Иванова А.А. Амбулаторное использование Ретиналамина у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при различных способах его введения. Современные технологии в офтальмологии. 2019;3:218–22. [Shulgina NA, Khokhlova AS, Doronina LV, Rogacheva LV, Ivanova AA. Ambulatory use of Retinalamin in patients with primary open-angle glaucoma with various routes of administration. Modern technologies in ophthalmology. 2019;3:218–22. (in Russ)]
8. Онищенко Е.С., Новиков С.А., Белдовская Н.Ю., Жабрунова М.А. Эволюция хирургических методов лечения доброкачественных заболеваний вспомогательных органов глаза. Офтальмологические ведомости. 2014;3(7):63–71. [Onishchenko ES, Novikov SA, Beldovskaya NYu, Zhabrunova MA. The evolution of surgical methods for the treatment of benign diseases of the accessory organs of the eye. Ophthalmological records. 2014;3(7):63–71. (in Russ)]

УДК 617.7-007.681-082

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-99-103



Опыт проведения выездных консультаций пациентов с глаукомой в г. Комсомольске-на-Амуре, оценка их эффективности

А.Н. Марченко¹, Н.В. Самохвалов¹, Т.Г. Гасендыч¹, С.Ю. Высоцкая¹, Е.А. Степанова²¹ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия² ООО «Сентисс Рус», Хабаровск, Россия

Для оценки эффективности выездных диагностик для обследования пациентов с глаукомой проведена выездная консультация 273 пациентов в возрасте от 27 до 84 лет с различными формами глаукомы. Согласно разработанному алгоритму проведен необходимый комплекс инструментальных и диагностических исследований, на основании которых на хирургическое лечение глаукомы отобрано 153 пациента, на лазерное лечение – 64 пациента. Внесены необходимые коррективы в схемы гипотензивного лечения большинства пациентов, даны рекомендации. Все отобранные на хирургическое и лазерное лечение пациенты с глаукомой получили своевременную и квалифицированную помощь в условиях Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, что позволило стабилизировать течение глаукомного процесса и сохранить зрительные функции. В результате доказана высокая эффективность выездных консультаций пациентов с различными формами глаукомы. Более 60% осмотренных пациентов были направлены на хирургическое и лазерное лечение глаукомы, 20% пациентов проведена коррекция гипотензивного режима. Проведение выездных консультаций включает также методологическую помощь для местных врачей-офтальмологов по адекватному ведению пациентов с глаукомой, по совершенствованию профессиональных навыков диагностики и мониторинга данных пациентов. В условиях дефицита офтальмологических поликлинических кадров организация выездных консультаций проблемных пациентов с глаукомой вполне оправдана и направлена на минимизацию случаев прогрессирования глаукоматозного процесса, что позволяет сохранить их зрительные функции.

Ключевые слова: глаукома, диагностика, консультации, прогнозирование, гониоскопия, проба Форбса, проба Ван Герика

Поступила в редакцию 2022. Получена после доработки 2022. Принята к печати 22

Для цитирования: Марченко А.Н., Самохвалов Н.В., Гасендыч Т.Г., Высоцкая С.Ю., Степанова Е.А. Опыт проведения выездных консультаций пациентов с глаукомой в г. Комсомольске-на-Амуре, оценка их эффективности. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:99–103. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-99-103

Для корреспонденции: Марченко Алексей Николаевич – к.м.н., заведующий отделением глаукомы, врач-офтальмолог Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); ORCID: 0000-0001-8840-1471; тел.: +7 (4212) 22-40-90, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Experience and efficiency of outreach diagnostics for glaucoma patients in Komsomolsk-on-Amur

A.N. Marchenko¹, N.V. Samokhvalov¹, T.G. Gasendych¹, S.Yu. Vysotskaya¹, E.A. Stepanova²¹ S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia;² Sentiss Rus, Khabarovsk, Russia

The efficiency of outreach diagnostics was assessed in 273 patients suffering from various forms glaucoma aged from 27 to 80 years. Following the developed algorithm, a set of instrumental and diagnostic tests was carried out to select 153 patients for surgical treatment and 64 patients for laser treatment. Necessary adjustments were made to the regimens of antihypertensive treatment for most patients, and recommendations were given. All glaucoma patients selected for surgical and laser treatment received timely and qualified assistance from specialists of the Khabarovsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, which allowed the course of the disease to be stabilized and visual functions to be preserved. As a result, outreach consultations for patients with various forms of glaucoma showed their high efficiency. More than 60% of the examined patients were referred for surgical and laser treatment, 20% of patients were offered a corrected hypotensive regimen. Along with examining patients, outreach consultations provide methodological assistance for local ophthalmologists concerning the development of professional competencies in managing such patients. Due to a lack of ophthalmological services in regional polyclinical departments, the organization of outreach consultations for glaucoma patients is justified in terms of reducing cases of glaucoma progression and loss of visual functions.

Keywords: glaucoma, diagnostics, consultations, prognosis, gonioscopy, indentation gonioscopy, Van Herick technique

Received 2022. Revised 2022. Accepted 2022

For citation: Marchenko A.N., Samokhvalov N.V., Gasendych T.G., Vysotskaya S.Yu., Stepanova E.A. Experience and efficiency of outreach diagnostics for glaucoma patients in Komsomolsk-on-Amur. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:99–103. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-99-103

Corresponding author: Alexey N. Marchenko, PhD, Head of the Glaucoma Department, Ophthalmologist of the Khabarovsk branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (211, Tikhookeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russia); ORCID: 0000-0001-8840-1471; phone: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Глаукома является важнейшей медико-социальной проблемой современности, занимая первое место среди причин инвалидности по зрению как в Российской Федерации, так и в Дальневосточном федеральном округе [1–9]. Активизация борьбы с глаукомой является приоритетной задачей, однако ее решению мешает ряд организационных проблем. Во-первых, значительное снижение числа врачей-офтальмологов поликлинического звена, наблюдаемое в последние годы. Во-вторых, недостаточная их квалификация в области знаний и навыков по проблемам глаукомы, в-третьих, устаревшее оснащение рабочих мест специалистов первичного звена либо отсутствие необходимых диагностических приборов и линз [3, 4, 6, 9, 10]. Все эти очевидные проблемы осложнились пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, что привело к резкому сокращению посещений пациентов своих курирующих офтальмологов [8].

Руководство Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Филиал), понимая важность своевременного выявления и адекватного ведения пациентов с глаукомой, предпринимает большие усилия для того, чтобы повысить качество выявления и диспансерного наблюдения данных пациентов.

Город Комсомольск-на-Амуре расположен в 400 км севернее Хабаровска. Это второй по величине город Хабаровского края с населением более 240 тысяч человек. Сообщение между этими городами осуществляется посредством железнодорожного и автомобильного транспорта, время в пути составляет порядка 5–6 часов.

В настоящее время в г. Комсомольске-на-Амуре из-за перепрофилирования под инфекционный госпиталь единственного в городе офтальмологического отделения в КГБУЗ «Городская больница имени А.В. Шульмана» не проводится глазных операций (кроме экстренных, связанных с глазной травмой). Из 30 штатных ставок врачей-офтальмологов поликлинического звена в действительности работают лишь 15. Это привело к значительному снижению качества диспансерного наблюдения пациентов с глаукомой. Кроме того, вокруг Комсомольска-на-Амуре расположены многочисленные населенные пункты, где врачи-офтальмологи отсутствуют вообще, их функцию вынуждены выполнять специалисты другого профиля (терапевты, хирурги). Они направляют пациентов к офтальмологам в г. Комсомольск-на-Амуре для консультации и выработки тактики ведения.

Учитывая это, возникла высокая потребность в организации выездных консультаций специализированной бригады глаукоматологов в г. Комсомольск-на-Амуре и в другие крупные населенные пункты Хабаровского края.

Как показывает клинический опыт, зачастую амбулаторные врачи-офтальмологи предпочитают ограничиваться назначением местного гипотензивного режима. При этом со временем может снижаться его гипотензивный эффект либо пациент со временем

перестает его соблюдать, что приводит к прогрессированию глаукоматозного процесса. Даже если впоследствии такой пациент будет направлен для проведения антиглаукоматозной операции, к этому моменту у него уже формируется развитая либо далеко зашедшая стадия глаукомы.

Ведущие глаукоматологи РФ показывают, что адекватное ведение пациентов на гипотензивном режиме эффективно преимущественно в начальной стадии болезни. Если же имеются признаки ее прогрессирования, то толерантного уровня внутриглазного давления (ВГД) предпочтительнее достичь хирургическим путем [7, 11–13].

Ввиду сложившейся неудовлетворительной ситуации с офтальмологической помощью в г. Комсомольске-на-Амуре и его пригородах администрация Филиала разработала стратегию организационных мероприятий по оказанию консультативно-методологической помощи проживающим там пациентам. Она заключается в организации систематических целевых выездов консультативно-диагностической бригады сотрудников отдела глаукомы Филиала. Это позволяет своевременно оценить тактику ведения пациентов, при необходимости скорректировать гипотензивный режим, провести отбор нуждающихся в антиглаукоматозных хирургических и лазерных операциях.

Цель – оценка целесообразности и эффективности выездных консультаций пациентов с глаукомой в г. Комсомольске-на-Амуре, проводимых Филиалом.

Ниже описаны алгоритмы подготовки пациентов для консультативного осмотра в г. Комсомольске-на-Амуре, дана характеристика деятельности выездной бригады и ее состава, числа выездов, количества проконсультированных пациентов.

Проведен анализ основных проблемных случаев ведения пациентов с глаукомой местными офтальмологами, показана доля направленных для хирургического лечения в Филиал пациентов.

Организация выездных консультаций проблемных пациентов с глаукомой требует определенных организационных усилий.

В ее подготовке существенную помощь Филиалу оказывает медицинский представитель фармацевтической компании ООО «Сентисс Рус» («Сентисс»), поскольку его работа непосредственно основана на тесных рабочих контактах с врачами-офтальмологами поликлинического звена субъектов Дальневосточного федерального округа.

Чтобы выезд оказался плодотворным, врачи-офтальмологи г. Комсомольска-на-Амуре предварительно формируют список пациентов с глаукомой, которым требуется консультация по различным вопросам: уточнение клинической формы глаукомы, тактики ведения, осмотр при нестандартном течении послеоперационного периода и т. п.

Помощь в организации процесса записи пациентов на консультацию осуществляется медицинским представителем компании «Сентисс». При этом обратная

связь поддерживается не только с врачами-офтальмологами г. Комсомольска-на-Амуре, но и непосредственно с самими пациентами, с которыми у медицинского представителя по личной инициативе имеются прямые контакты. Окончательное формирование списков пациентов завершается накануне выезда бригады специалистов.

Выездная бригада состоит из двух врачей-офтальмологов, медицинской сестры, оптометриста, водителя Филиала и представителя компании «Сентисс». Руководителем бригады назначается наиболее опытный врач – офтальмолог-глаукоматолог.

Диагностический осмотр и консультации пациентов проводятся на базе городского диагностического центра г. Комсомольска-на-Амуре. Для этой цели используются два кабинета, оснащенных необходимым оборудованием. Здесь можно выполнять визометрию по таблице Сивцева, имеется набор оптических линз. Биомикроскопическое исследование выполняется с помощью щелевой лампы Takagi (Япония), офтальмоскопия осуществляется с помощью налобного офтальмоскопа и диагностической линзы +20,0 D. Тонometрия проводится тонометром Маклакова после инстилляций 0,4% раствора препарата «Инокаин». При необходимости для более углубленного осмотра используются гониолинзы, бесконтактные линзы для биомикроскопического осмотра макулярной зоны: +60,0 D, +90,0 D. Используемые глазные капли (мидриатики, гипотензивные, антисептики) приходится брать с собой из отделения глаукомы Филиала.

Биомикроскопический осмотр глаза начинается с оценки глубины периферической части передней камеры глаза. В норме толщина оптического среза периферической части передней камеры при ее освещении тонким лучом света под углом около 30° должна превышать толщину роговицы. Если же это пространство менее толщины оптического среза роговицы, то передняя камера считается опасно мелкой, что влечет высокий риск закрытия угла передней камеры (УПК, проба Ван Герики). Подобным пациентам обязательно проводится гониоскопическое исследование с использованием четырехзеркальной линзы (модель 4-Mini Gonio Diag (Ocular Instr. Inc., США)). При узком либо закрытом профиле УПК дополнительно выполняется проба Форбса, что позволяет дифференцировать функциональный и органический блок УПК.

При наличии открытого УПК оценивается степень его открытия, наличие и степень пигментации, гониосинехий, новообразованных сосудов. Это служит критерием возможности инстилляции мидриатика с диагностической целью. Обычно для этой цели мы используем препарат «Мидримакс». После достижения мидриаза (через 15–20 минут) проводится биомикроскопия хрусталика, его оптическое состояние оценивается по классификации Л. Буратто, изучается состояние задней капсулы и передней части стекловидного тела, при наличии интраокулярной линзы оценивается правильность ее анатомического

положения. При осмотре глазного дна углубленное внимание уделяется состоянию диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы. При оценке состояния ДЗН выясняется площадь экскавации, состояние нейроретинального пояса по правилу ASNT. Используются диагностические линзы +60,0 D и +90,0 D. Стадия глаукомы, помимо данных периметрии, уточняется по состоянию ДЗН. Оценка соответствия ВГД толерантному уровню проводится строго по критериям, предложенным Российским глаукомным обществом. Так, для I стадии глаукомы приемлемым уровнем ВГД считается 20–21 мм рт. ст., для II стадии – 18 мм рт. ст., для III стадии – 16 мм рт. ст. [9].

Путем наработки собственного опыта был разработан четкий организационный алгоритм работы выездной бригады. Он предполагает четкое распределение обязанностей, что позволяет оперативно и качественно проводить консультации пациентов.

Так, обязанности мини-регистратуры берет на себя медицинский представитель компании «Сентисс». В ее задачи входит оформление в первичной документации данных пациента (ФИО, адрес проживания, номер телефона), что необходимо для осуществления связи с пациентом в последующем, для возможных консультаций, ответов на телефонные звонки и т. д.

Оптометрист проводит визометрию; медицинская сестра выполняет тонometрию. После этого пациента осматривает врач – офтальмолог-глаукоматолог, уточняет клиническую форму, стадию, степень компенсации глаукомы, соответствие/несоответствие уровня ВГД толерантным значениям. При неадекватности гипотензивного режима проводится его коррекция, назначается метаболическая терапия для поддержания трофики ДЗН. При наличии показаний к хирургическому либо лазерному лечению определяется их срочность, в мини-регистратуре осуществляется запись пациента на операцию (срочную, плановую) в Филиал.

Таким образом, к концу работы выездного дня формируется список пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, который передается в отдел координации Филиала. Оттуда пациентам по почте рассылаются приглашения согласно ранее определенным срокам выполнения операций с указанием необходимого списка анализов. За эту работу отвечает старшая медицинская сестра отделения глаукомы.

В течение 2021 года было выполнено четыре выездные консультации в г. Комсомольске-на-Амуре. На каждой из них было осмотрено от 60 до 80 пациентов с глаукомой. Всего было проконсультировано 273 пациента. Их возраст составил от 27 до 84 лет. Среди них было 130 мужчин, 143 женщины. У 201 (73,6%) пациента была первичная открытоугольная глаукома различных стадий, у 70 (25,6%) пациентов – первичная закрытоугольная глаукома различных стадий. У двух (0,8%) пациентов выявлены редкие формы глаукомы.

Большинству пациентов был скорректирован гипотензивный режим. В частности, нередко при открытоугольной глаукоме амбулаторными

врачами-офтальмологами неадекватно назначались препараты второго выбора (ингибиторы карбоангидразы), они были заменены на простагландины, простамиды и комбинированные препараты. Большинству пациентов (при отсутствии соматических противопоказаний) назначалась также нейрпротекция в виде внутримышечных инъекций препарата «Ретиналамин» и внутривенных инфузий раствора препарата «Кавинтон» (10 мг/сут) в сочетании с «Мексидолом» (100–300 мг/сутки).

Всего на антиглаукоматозные хирургические операции было отобрано 153 пациента, большинство которых имели развитую и далеко зашедшую стадию глаукомы. Показаниями к хирургии являлось отсутствие толерантного уровня ВГД, несмотря на жесткий гипотензивный режим (применение двух гипотензивных препаратов либо прогрессирование глаукоматозной нейрооптинопатии при статистически нормальном уровне ВГД), либо низкая комплаентность пациентов. У 64 пациентов имелись показания для выполнения лазерных антиглаукомных вмешательств: у 50 чел. – для лазерной иридэктомии при наличии первичной закрытоугольной глаукомы и первичного закрытия УПК; у 8 чел. – для десцеметогониопунктуры после выполнения непроникающей глубокой склерэктомии вследствие повышения ВГД выше толерантного уровня; у 6 чел. с терминальной болящей глаукомой – для циклофотокоагуляции.

При коррекции гипотензивного режима пациентам существенным недостатком являлось то, что использование препаратов первого выбора (простагландинов и простамидов) при первичной открытоугольной глаукоме оказалось явно недостаточным, составляя не более 10–15%. Типичными были ситуации, когда препаратом первого выбора являлись ингибиторы карбоангидразы либо их комбинация с тимололом. Однако хорошо известно, что эти препараты назначаются лишь для усиления гипотензивного эффекта основных гипотензивных препаратов (простагландинов и простамидов) при первичной открытоугольной глаукоме.

Помимо этого, у каждого третьего пациента на гипотензивном режиме наблюдались различные проявления синдрома сухого глаза, что требовало назначения бесконсервантных форм препаратов. Пациентам, направленным на антиглаукоматозные вмешательства, также были назначены бесконсервантные формы гипотензивных местных препаратов для подготовки глазной поверхности, купирования гиперемии и вялотекущего воспаления перед оперативным лечением.

Как показала практика, существенными тактическими ошибками назначения гипотензивного режима у многих консультируемых пациентов являлось назначение гипотензивных препаратов без учета клинической формы глаукомы: так, при первичной открытоугольной глаукоме нередко абсолютно обоснованно назначались миотики и, напротив, при первичной закрытоугольной глаукоме – простагландины

и ингибиторы карбоангидразы. Все это потребовало коррекции гипотензивного режима и консультативной работы с амбулаторными врачами-офтальмологами. Кроме того, следует отметить, что у ряда пациентов назначение 2–3 видов гипотензивных препаратов формировало негативные изменения глазной поверхности, что снижало их мотивацию к выполнению режима. Порою встречались случаи некорректного подбора гипотензивного режима в виде нескольких препаратов одной и той же фармакологической группы. Помимо этого, как оказалось, многие амбулаторные врачи-офтальмологи не имели практических навыков выполнения гониоскопии. Вследствие этого у них возникали затруднения с дифференциацией открытоугольной и закрытоугольной формы глаукомы. Учитывая это, консультативный прием всегда обязательно совмещался с практическим обучением местных врачей-офтальмологов навыкам выполнения гониоскопии с проверкой усвоения ими данных навыков.

При подобных консультативных выездах осуществлялись также осмотры проблемных пациентов с другой глазной патологией: катарактой, диабетической ретинопатией, миопией, патологией роговицы, птеригиумом, птозом, косоглазием и т. д. [4, 5, 14, 15].

При наличии показаний к хирургическому и лазерному лечению все нуждающиеся пациенты направлялись в Филиал.

Выводы

1. Проведение выездных консультаций проблемных пациентов с глаукомой, направленных на выбор оптимальной тактики их ведения, показало свою высокую эффективность. Более 60% осмотренных пациентов были направлены на хирургическое и лазерное лечение глаукомы, 20% пациентов проведена коррекция гипотензивного режима.

2. Организация подобных выездных консультаций необходима для минимизации случаев некорректной тактики ведения пациентов.

3. Проведение выездных консультаций включает также методологическую помощь для местных врачей-офтальмологов по адекватному ведению пациентов с глаукомой, по совершенствованию профессиональных навыков диагностики и мониторинга данных пациентов.

4. В условиях дефицита офтальмологических поликлинических кадров организация выездных консультаций проблемных пациентов с глаукомой вполне оправдана и направлена на минимизацию случаев прогрессирования глаукоматозного процесса, что позволяет сохранить их зрительные функции.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МАН

Сбор и обработка материала – МАН, СНВ, ГТГ, ВСЮ, СЕА

Статистическая обработка – СНВ

Написание текста – МАН, СНВ, ГТГ, ВСЮ, СЕА

Редактирование – МАН

Литература / References

1. Листопадова Н.А., Сергеева Е.С. К вопросу о состоянии длительной пассивной и активной диспансеризации при первичной открытоугольной глаукоме. *Менеджер здравоохранения*. 2008;(9):47–50. [Listopadova NA, Sergeeva ES. To question on the state of long-term passive and active medical examination in primary open-angle glaucoma. *Health Manager*. 2008;(9):47–50 (In Russ.)]
2. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Эпидемиологические аспекты глаукомы и состояние диспансеризации больных в Республике Башкортостан. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;(2):12–5. [Bikbov MM, Babushkin AE, Murova LH, Matyukhina EN. Epidemiological aspects of glaucoma and the state of patient medical examination in the Republic of Bashkortostan. *Modern technologies in ophthalmology*. 2017;(2):12–5 (In Russ.)]
3. Егоров В.В., Бадогина С.П. Состояние и проблемы реабилитации больных глаукомой в Приамурье. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2003;4(1):20–3. [Egorov VV, Badogina SP. State and problems of rehabilitation of glaucoma patients in Priamuriye. *Clinical Ophthalmology*. 2003;4(1):20–3 (In Russ.)]
4. Егоров В.В., Бадогина С.П., Марченко А.Н. Роль Хабаровского филиала ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в раннем выявлении и реабилитации больных глаукомой в Приамурье. *Офтальмохирургия*. 2003;(4):38–41. [Egorov VV, Badogina SP, Marchenko AN. The role of Khabarovsk branch of Eye Microsurgery Federal State Institution in early identification and rehabilitation of glaucoma patients in Priamuriye. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2003;(4):38–41 (In Russ.)]
5. Егоров В.В., Марченко А.Н., Поступаев А.В. Диспансеризация больных глаукомой в амбулаторно-поликлинических учреждениях. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014;(2):37–40. [Egorov VV, Marchenko AN, Postupaev AV. Dispensary supervision of patients with glaucoma in out-patient and polyclinic centers. *Public health of the Far East*. 2014;(2):37–40 (In Russ.)]
6. Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Глаукома в Хабаровском крае. Нерешенные проблемы и перспективы. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2002;(1):13–7. [Egorov VV, Sorokin EL. Glaucoma in Khabarovsk Krai. Unresolved problems and prospects. *Public health of the Far East*. 2002;(1):13–7 (In Russ.)]
7. Еричев В.П., Абдуллаева Э.Х., Мазурова Ю.В. Частота и характер интра- и ранних послеоперационных осложнений после антиглаукоматозных операций. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):54–9. [Erichiev VP, Abdullaeva EH, Mazurova UV. Frequency and nature of intraoperative and early postoperative complications after glaucoma surgeries. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(1):54–9 (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202113701154
8. Курешева Н.И. Особенности оказания офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):106–14. [Kuryseva NI. Providing eye care during the COVID-19 pandemic. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(3):106–14 (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2021137031106
9. *Национальное руководство по глаукоме*. Под ред. Егорова Е.А. М., 2019. [Egorov EA, editor. *National Guidelines on Glaucoma*. Moscow; 2019 (In Russ.)]
10. Догадова Л.П., Мельников В.Я., Абдуллин Е.А. Особенности эпидемиологии глаукомы в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(3):97–8. [Dogadova LP, Melnikov VY, Abdullin EA. Epidemiology of glaucoma in Primorskiy Krai. *Pacific Medical Journal*. 2018;(3):97–8 (In Russ.)] doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.97-98
11. Малюгин Б.Э., Муравьев С.В. Результаты каналоластики в хирургии глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2014;(2):81–4. [Malyugin BE, Muraviev SV. Results of canaloplasty in glaucoma surgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014;(2):81–4 (In Russ.)]
12. Сорокин Е.Л., Марченко А.Н. Изучение морфометрических причин возникновения и прогрессирования первичной закрытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2013;13(4):160–3. [Sorokin EL, Marchenko AN. Study of morphometric causes of an emergence and progression of a primary angle-closure glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2013;13(4):160–3 (In Russ.)]
13. Яшина В.Н., Соколовская Т.В. Инновационные технологии при комбинированной хирургии глаукомы и осложненной катаракты. *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(1):73–84. [Yashina VN, Sokolovskaya TV. Innovative technologies in combined surgery of glaucoma and complicated cataract. *National Journal glaucoma*. 2019;18(1):73–84 (In Russ.)] doi: 10.25700/NJG.2019.01.09
14. Сорокин Е.Л., Егоров В.В., Коленко О.В., Жиров А.Л., Бушнина Л.В. Исследование частоты и структуры дегенеративной миопии среди пациентов с миопической рефракцией. *Офтальмология*. 2013;10(1):14–7. [Sorokin EL, Egorov VV, Kolenko OV, Zhiron AL, Bushnina LV. Research of frequency and structure of degenerative myopia among patients with myopia refraction. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(1):14–7 (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2013-1-14-17
15. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Родоразрешение при миопии у беременных женщин, выбор тактики. *Офтальмохирургия*. 2016;(3):64–8. [Kolenko OV, Sorokin EL. Delivery in pregnant women with myopia, the choice of tactics. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;(3):64–8 (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2016-3-64-68

УДК 616-002.5-053.6-07(571.63)“1994-2021”

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-104-107



Организация скрининга и ранней диагностики туберкулеза у подростков Приморского края

Л.Н. Мотанова, П.Е. Калашников

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: определить задачи фтизиатрической службы по организации скрининга туберкулезной инфекции и ранней диагностики заболевания у подростков Приморского края. **Материалы и методы.** Проанализированы данные эпидемиологического мониторинга Приморского краевого противотуберкулезного диспансера в 1994–2021 гг. Проведена оценка заболеваемости туберкулезом, клинической структуры впервые выявленного туберкулеза, фазы туберкулезного процесса, наличие бактериовыделения. При статистической обработке материалов справедливость нулевой гипотезы подтверждали с помощью метода χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. **Результаты.** Проведение массовой иммунодиагностики в условиях медицинских организаций общей лечебной сети с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного совершенствует скрининг подростков на туберкулезную инфекцию, что подтверждается снижением заболеваемости, улучшением клинической структуры впервые выявленного туберкулеза. Преобладание в клинической структуре впервые выявленного туберкулеза у подростков вторичных форм заболевания обосновывает необходимость ежегодного флюорографического обследования. Ежегодное проведение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и флюорографическое обследование органов грудной клетки интервалом в 6 месяцев должны быть приоритетом в организации противотуберкулезных мероприятий у подростков. **Выводы.** При организации скрининга и раннего выявления туберкулеза у подростков оптимальным является применение метода массовой иммунодиагностики и с интервалом в 6 месяцев – метода флюорографического обследования органов грудной клетки.

Ключевые слова: туберкулез у подростков, эпидемиология, скрининг туберкулезной инфекции

Поступила в редакцию 13.09.22. Получена после доработки 27.09.22. Принята к печати 14.10.22

Для цитирования: Мотанова Л.Н., Калашников П.Е. Организация скрининга и ранней диагностики туберкулеза у подростков Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:104–107. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-104-107

Для корреспонденции: Калашников Павел Евгеньевич – ассистент института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-8243-8708; тел.: +7 (994) 000-72-97; e-mail: rempasha@gmail.com

Tuberculosis screening and early diagnostics in adolescents in Primorsky Krai

L.N. Motanova, P.E. Kalashnikov

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To define the objectives of phthisiatric service with respect to organizing screening for tuberculosis infection (TB) and early diagnostics among adolescents in Primorsky Krai. **Material and Methods.** The data of epidemiological monitoring conducted by the Primorsky Regional TB Dispensary in 1994–2021 were analyzed. The TB incidence, clinical structure of newly-diagnosed cases, phases of the tuberculosis process, as well as the presence of bacterial excretion were assessed. At a level of 0.95, the statistical hypothesis of equal shares was tested under an alternative hypothesis. **Results.** The implementation of mass immunodiagnosics using the recombinant tuberculosis allergen (TBA) by medical organizations, which are joint into a unified medical network, improves screening efficiency of TB among adolescents. This is confirmed by a decreased TB incidence rate and improved clinical structure of newly-diagnosed cases. The prevalence of secondary TB forms in the clinical structure of newly-diagnosed cases in adolescents justifies the importance of annual fluorographic examination. Annual RTA testing and fluorographic examination of the chest in adolescents once every six months should be a priority anti-tuberculosis measure. **Conclusions.** TB in adolescents remains to be a serious phthisiological problem. An effective system of screening and early detection of TB in adolescents should include mass immunodiagnosics and, with an interval of six months, fluorographic examination of the chest.

Keywords: tuberculosis in adolescents, epidemiology, screening for tuberculosis infection

Received 13 September 2022. Revised 27 September 2022. Accepted 14 October 2022

For citation: Motanova L.N., Kalashnikov P.E. Tuberculosis screening and early diagnostics in adolescents in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:104–107. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-104-107

Corresponding author: Pavel E. Kalashnikov, assistant of the Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0001-8243-8708; phone: +7 (994) 000-72-97; e-mail: rempasha@gmail.com

За последние годы в России отмечается снижение показателя заболеваемости туберкулезом, однако туберкулез продолжает оставаться глобальной и приоритетной медико-социальной проблемой здравоохранения

[1]. В Приморском крае также отмечается снижение заболеваемости туберкулезом, однако показатель превышает данные по РФ, что позволяет отнести территорию к числу неблагоприятных по заболеваемости

туберкулезом. В Приморском крае с начала 90-х годов отмечался рост заболеваемости туберкулезом, связанный с тяжелыми экономическими условиями. Подростки как наиболее уязвимая возрастная группа остро отреагировали на ухудшение социально-экономической ситуации, отмечался значительный рост эпидемиологических показателей. В дальнейшем улучшение условий жизни населения, внимание к данной проблеме со стороны государства, внедрение в практику фтизиатрии современных научно-технических достижений для ранней диагностики заболевания туберкулезом привели к стабилизации, а затем и снижению показателей заболеваемости подростков туберкулезом. В то же время появились новые проблемы – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, приведший к увеличению числа взрослых больных с хроническим течением заболевания, что не могло не повлиять на эпидемиологию туберкулеза подростков. Следует учитывать также последствия пандемии новой коронавирусной инфекции, которая снижает защитные силы организма и может способствовать осложнению эпидемической ситуации по туберкулезу [2]. Цель исследования состояла в определении задач фтизиатрической службы по организации скрининга туберкулезной инфекции и ранней диагностики заболевания у подростков Приморского края.

Материалы и методы

Проанализированы результаты эпидемиологического мониторинга Приморского краевого противотуберкулезного диспансера, изучены эпидемиологические показатели туберкулеза в 2009–2021 гг., эпидемиологические показатели туберкулеза у подростков за период с 1994 по 2021 г.

Использованы данные форм федерального статистического наблюдения: № 8 ФСН – «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом; № 33 ФСН – «Сведения о больных туберкулезом». Изучена заболеваемость, определены характер, структура, уровни, динамика и тенденции заболеваемости туберкулезом подростков.

При статистической обработке материалов справедливость нулевой гипотезы подтверждали с помощью метода χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Заболеваемость туберкулезом в Приморском крае в 2021 г. по сравнению с данными 2009 г. снизилась в 3,1 раза и составила 68,0 на 100 тыс. ($p < 0,05$). Несмотря на снижение, показатель превышает данные РФ по результатам 2021 г. в 2,2 раза. Заболеваемость подростков также снижается, в 2021 году показатель составил 27,5 на 100 тыс. ($p < 0,05$), но превысил данные по РФ в 2,2 раза. В 1994 г. заболеваемость подростков была 34,9 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. В динамике отмечалось увеличение заболеваемости, которая к 2009 г. достигла 104,3 на 100 тыс. ($p < 0,05$). В клинической структуре доля инфильтративного туберкулеза к 2009 году увеличилась в 1,7 раза и составила 71,0% ($p < 0,05$). У 30,6% подростков туберкулезный процесс был в фазе распада и у 56,7% сопровождался выделением микобактерий туберкулеза. В данный период времени скрининг туберкулезной инфекции у подростков проводился с помощью ежегодной постановки туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ. Также применялось флюорографическое обследование органов грудной клетки. При дообследовании в противотуберкулезных учреждениях проводились рентгенограммы органов грудной клетки и линейные томограммы. Доля случаев заболеваний, выявленных по обращению, колебалась от 22,5 до 41,5%, а средний показатель был 33,8%. При профилактических обследованиях заболевание выявлялось в среднем в 66,2% случаев. Ведущим методом выявления туберкулеза была флюорография органов грудной клетки, роль туберкулинодиагностики незначительна. С 2010 г. отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости населения туберкулезом (рис. 1).

Снижение заболеваемости туберкулезом подростков отмечалось с 2009 г. (рис. 2) и сохранялось до 2013 г. В 2009–2013 гг. продолжалось обследование подростков в организациях общей лечебной сети с использованием пробы Манту с 2 ТЕ и флюорографии органов грудной клетки. Дообследование приказом Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» было дополнено введением аллергена туберкулезного рекомбинантного [3, 4]. В 2009 г. внедрена компьютерная

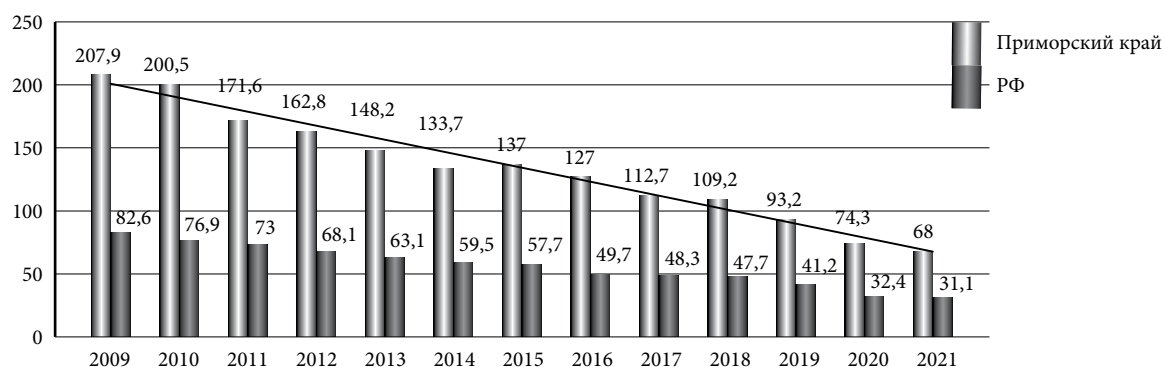


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом в РФ и Приморском крае, на 100 тыс.

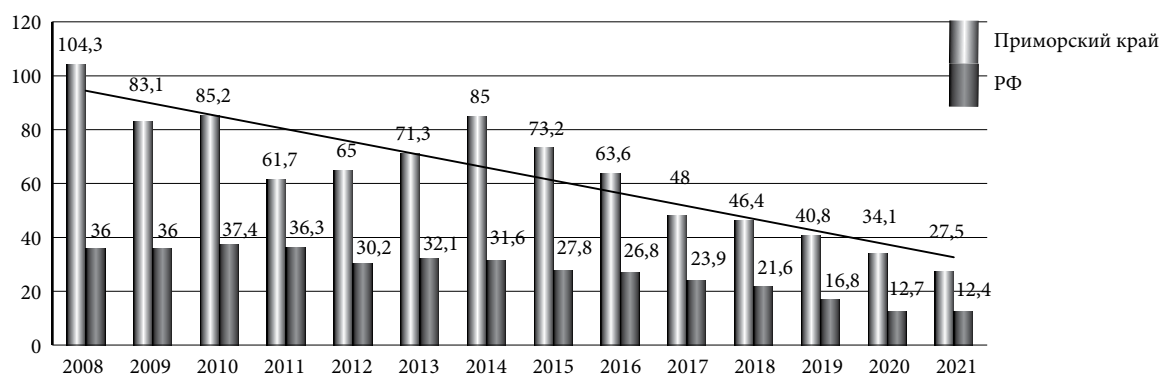


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом подростков в РФ и Приморском крае, на 100 тыс.

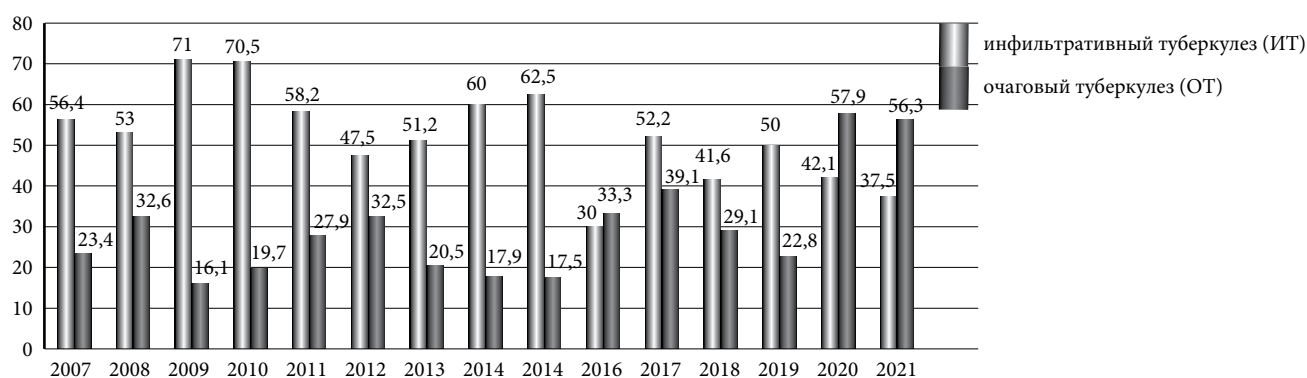


Рис. 3. Структура впервые выявленных клинических форм туберкулеза у подростков, %.

томография органов дыхания. Применение новых технологий привело к повышению качества дообследования подростков. Но оставалась высокой доля подростков, туберкулез у которых был выявлен при обращении за медицинской помощью – 35,9% случаев в 2013 г. С 2014 г. скрининг подростков на туберкулез в организациях общей лечебной сети стал проводиться с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным [5, 6]. Внедрение в практику скрининга туберкулезной инфекции новой технологии привело к увеличению числа впервые выявленных случаев заболевания. Показатель заболеваемости в 2014 г. по сравнению с данными 2013 г. увеличился и составил 85,0 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$). Увеличилась доля процессов, выявленных при профилактическом осмотре. Средний показатель составил 85,3% ($p < 0,05$). Снижение заболеваемости продолжалось, к 2021 г. показатель достиг 27,5 на 100 тыс. населения. Средний показатель доли подростков, туберкулез у которых выявлен при обращении за медицинской помощью, снизился к 2021 г. до 12,5% ($p < 0,05$). При профилактических обследованиях процесс выявлялся в среднем в 87,5%. В клинической структуре в 2007–2021 гг. преобладают вторичные формы заболевания. В структуре вторичных форм до 2019 г. сохранялось лидирующее положение инфильтративного туберкулеза, на втором месте – очаговый туберкулез; в 2020 и 2021 гг. отмечена тенденция к увеличению доли очагового туберкулеза (рис. 3).

Туберкулезный экссудативный плеврит регистрировался до 2016 г. от 9,9 до 1,6% наблюдений; средний

показатель – 6,2%. Первичные формы туберкулеза установлены в 2007–2019 гг., показатель составлял от 1,6 до 15,4%; в среднем – 7,1%. Диссеминированный туберкулез регистрировался в 2007 г. – 1,6% и с 2010 по 2019 г. – ежегодно. Доля данной клинической формы имела тенденцию к нарастанию от 1,6% в 2010 г. до 13,6% в 2019 г. ($p < 0,05$); в 2020 и 2021 гг. диссеминированный туберкулез не отмечался. Сохранялась склонность туберкулезного процесса к распаду легочной ткани – от 4,4 до 34,6%; средний показатель – 20,7%. Бактериовыделение зарегистрировано в диапазоне от 6,6 до 50%; средний показатель – 31,3% (рис. 4).

Внегочечные локализации отмечены в 2009 г. – 3,2%; 2010 г. – 4,9%; 2013 г. – 2,6%; 2014 г. – 2,2%. У всех подростков был отмечен туберкулез паренхимы почек, выявленный в группах риска при обследовании мочи на микобактерии туберкулеза методом посева.

Обсуждение полученных данных

Проведенное исследование позволяет прийти к выводу, что в Приморском крае, несмотря на снижение эпидемиологических показателей, заболеваемость туберкулезом подростков превышает данные РФ. Установлено увеличение доли подростков, заболевание у которых выявлено при обращении за медицинской помощью в период, когда при массовом обследовании подростков на туберкулезную инфекцию применялся туберкулин и флюорографическое обследование. Показатель до 2014 г. постоянно увеличивался и составил в среднем 37,2%. В 2014 г. внедрение в практику

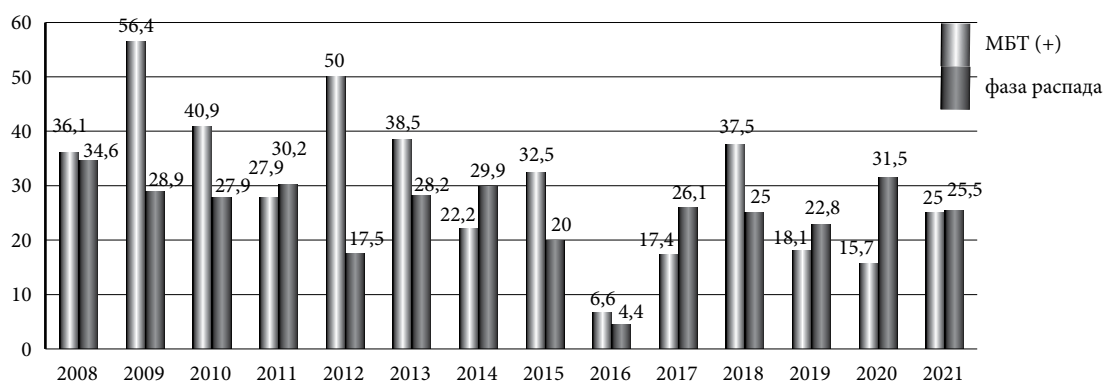


Рис. 4. Впервые выявленные формы туберкулеза у подростков, фаза распада, МБТ (+).

аллергена туберкулезного рекомбинантного в комплексе с компьютерной томографией органов дыхания привело к увеличению общего числа подростков с впервые выявленным туберкулезом за счет усовершенствования диагностики туберкулеза, но процесс выявлялся более своевременно. В динамике доказано снижение заболеваемости туберкулезом подростков к 2021 г., по сравнению с данными 2009 г. в 3,0 раза. Подтвержден факт более своевременного выявления заболевания. Начиная с 2014 года профилактические обследования подростков проводятся двумя методами, что привело к увеличению доли процессов, выявленных при профилактических осмотрах, в среднем до 87,5%. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного позволило выявлять латентное течение туберкулезной инфекции и предупреждать ее дальнейшее развитие. В структуре заболеваемости выявлено преобладание вторичных форм, доминирование инфильтративного туберкулеза, высокая доля процессов в фазе распада, сопровождающихся выделением микобактерий туберкулеза. В то же время, по данным 2020–2021 гг., в клинической структуре отмечаются положительные тенденции. Снижается доля инфильтративного туберкулеза за счет выявления очаговых форм, не был выявлен диссеминированный туберкулез легких. Подобные исследования другими авторами не проводились.

Заключение

Проведенный анализ показал, что туберкулез у подростков является серьезной проблемой. Полученные результаты позволяют утверждать, что массовая иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного совершенствует скрининг подростков на туберкулезную инфекцию, способствует снижению заболеваемости, улучшению клинической структуры заболеваемости. Преобладание вторичных форм заболевания обосновывает необходимость ежегодного флюорографического обследования. Оптимальным является ежегодное применение в данной возрастной группе обоих методов скрининга и раннего выявления туберкулеза с интервалом в 6 месяцев.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру.* 2018;15(144):9–15. [Aksenova VA, Levi DT, Aleksandrova NV, Kudlay DA, Baryshnikova LA, Klevno NI. Pediatric Tuberculosis: Modern Methods for Prevention and Early Diagnostics. *Doctor.Ru.* 2018;15(144):9–15 (In Russ.)]
2. Всемирная организация здравоохранения. Общий отчет по туберкулезу. [World Health Organisation. Global tuberculosis report (In Eng.)] URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports> (Accessed September 27, 2022)
3. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(8):63–74. [Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(8):63–74 (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74
4. 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.* 2020;99(3):121–9. [Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10-year experience of its use in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrics.* 2020;99(3):121–9 (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-9
5. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальук И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия.* 2019;98(4):229–35. [Starshinova AA, Kudlay DA, Dovgalyuk IF, Basantsova NYu, Zinchenko YuS, Yablonsky PK. The effectiveness of the use of new methods of immunodiagnostics of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Pediatrics.* 2019;98(4):229–35 (In Russ.)]
6. Мотанова Л.Н., Коваленко Г.Е., Попова Ю.В. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией. *Туберкулез и болезни легких.* 2013;9:74–6. [Motanova LN, Kovalenko GE, Popova YuV. Experience of using Diaskintest in areas with an unfavorable epidemic situation. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2013;9:74–6 (In Russ.)]

УДК 614.23:378.147

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-108-111



Технологии интерактивного обучения в клинической подготовке будущих специалистов – врачей при изучении дисциплины «педиатрия»

Н.Г. Садова, Е.В. Крукович, Л.Е. Матиенко, И.Д. Мостовая

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Проведено комплексное изучение интерактивных образовательных технологий как компонента образовательной среды и определение их роли в системе клинического обучения студентов при изучении дисциплины «педиатрия». Объектом исследования стал процесс использования интерактивных методов обучения студентов (на примере ролевой игры) при изучении педиатрии для обеспечения формирования профессиональных компетенций. Ролевая игра – ситуационный или демонстрационный метод, используемый для отработки практических и коммуникативных навыков. Эта форма помогает наиболее эффективно превратить знания в умения с помощью моделирования ситуаций, которые могут возникать в профессиональной деятельности. Цель ролевой игры – заставить участников «испытать на себе» некую концепцию или представление, разыгрывая действие перед другими участниками курса либо наблюдая, как другие разыгрывают ситуацию. Участие в игре полезно для обучения общению, вырабатыванию своего отношения и навыков по принятию решений. Эффективность интерактивных методов обучения студентов заключается в продуктивной совместной деятельности педагога с обучающимися, в которой воспитание рассматривается как формирование новых целей и личностных позиций, развитие – как становление способности личности к самостоятельной деятельности и самоуправлению.

Ключевые слова: медицинский вуз, клиническое обучение студентов, интерактивные методы обучения

Поступила 05.10.21. Получена после доработки 14.10.21. Принята к печати 22.04.22

Для цитирования: Садова Н.Г., Крукович Е.В., Матиенко Л.Е., Мостовая И.Д. Технологии интерактивного обучения в клинической подготовке будущих специалистов – врачей при изучении дисциплины «педиатрия». *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;4:108–111. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-108-111

Для корреспонденции: Садова Наталья Григорьевна – канд. мед. наук, доцент Института педиатрии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-8374-6278; тел.: +7 (924) 130-88-17; e-mail: sadova_vgmu@mail.ru

Interactive technologies in the clinical training of future pediatricians

N.G. Sadova, E.V. Krukovich, L.E. Matienko, I.D. Mostovaya

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

A review study of interactive educational technologies as part of the educational process and their role in the clinical training of future pediatricians was carried out. The research was focused on the use of interactive technologies (on the example of role play) in teaching pediatrics students to ensure the formation of their professional competencies. Role play is a situational or demonstration technique applied to develop practical and communicative skills. This technique can be used to transform knowledge into skills most effectively by simulating real experiences that may arise in professional practice. Such simulation-based learning allows trainees to experience some concept or idea by acting it out in front of peer students, or by watching others. Role play is useful for developing communicative and decision-making skills. The effectiveness of interactive teaching methods is determined by the joint activity of the teacher and the students. In this context, education is seen as the formation of new goals and personal attitudes, while personal development is seen as the formation of personal capacity for independent activity and self-management.

Keywords: medical university, clinical training of medical students, interactive teaching

Received 05 October 2021. Revised 14 October 2021. Accepted 22 April 2022

For citation: Sadova N.G., Krukovich E.V., Matienko L.E., Mostovaya I.D. Interactive technologies in the clinical training of future pediatricians. *Pacific Medical Journal*. 2022;4:108–111. doi: 10.34215/1609-1175-2022-4-108-111

Corresponding author: Natalia G. Sadova, PhD, associate professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3273-6278; phone: +7 (924) 130-88-17; e-mail: sadova_vgmu@mail.ru

Инновационная политика в области модернизации высшего медицинского образования (ВМО) бесспорно занимает одно из ведущих мест в стремительно развивающемся современном обществе. Она направлена на оптимизацию образовательного процесса и обеспечивает изменяющиеся потребности общества в специалистах нового типа с учётом перспектив его развития [1–3].

В соответствии с ФГОС ВО реализация компетентностного подхода предусматривает широкое

использование в учебном процессе активных и интерактивных форм проведения занятий (компьютерных симуляций, деловых и ролевых игр, разбор конкретных ситуаций, психологические и иные тренинги) в сочетании с внеаудиторной работой с целью формирования и развития профессиональных навыков обучающихся. Удельный вес занятий, проводимых в интерактивных формах, в целом в учебном процессе должен составлять не менее 5% аудиторных занятий [4].

Интерактивное обучение – обучение, построенное на взаимодействии всех обучающихся, включая педагога. Эти методы наиболее соответствуют личностно ориентированному подходу, так как предполагают сообучение (коллективное, обучение в сотрудничестве), причем и обучающийся и педагог являются субъектами учебного процесса. Педагог чаще выступает лишь в роли организатора процесса обучения, лидера группы.

Большинство интерактивных упражнений обращается к опыту самого учащегося, причем не только учебному. Новое знание, умение формируется на основе такого опыта.

Классификация интерактивных методов обучения:

1. Творческие задания.
2. Работа в малых группах.
3. Обучающие игры.
 - 3.1. Ролевые.
 - 3.2. Деловые.
 - 3.3. Образовательные.
4. Использование общественных ресурсов.
 - 4.1. Приглашение специалиста.
 - 4.2. Экскурсии.
5. Социальные проекты.
 - 5.1. Соревнования.
 - 5.2. Выставки, спектакли, представления и т. д.
6. Разминки (различного рода).
7. Изучение и закрепление нового информационного материала.
 - 7.1. Интерактивная лекция.
 - 7.2. Ученик в роли учителя.
 - 7.3. Работа с наглядным пособием.
 - 7.4. Каждый учит каждого.
 - 7.5. Использование и анализ видео-, аудиоматериалов.
- 7.6. Практическая задача, кейс-метод; разбор ситуаций из практики участника.
8. Работа с документами.
 - 8.1. Составление документов.
 - 8.2. Письменная работа по обоснованию своей позиции.
9. Обсуждение сложных и дискуссионных проблем.
10. Тестирование, экзамен с последующим анализом результатом [5].

В личностно ориентированной педагогике актуализированы интерактивные методы (ИАМО), которые направлены на управление усвоением профессиональными знаниями, умениями и навыками (ЗУН) посредством организации взаимодействий и взаимоотношений между педагогом и обучающимися. В центр управления обучением поставлен сам обучаемый в его реальных взаимодействиях с другими участниками учебно-воспитательного процесса [1].

В медицинских вузах традиционно сложились три дидактических типа преподавания клинических дисциплин специальности (педиатрия, терапия, хирургия и др.): пропедевтический, факультетский и госпитальный. Они обычно используются в условиях

продолжительного преподавания дисциплины (в течение 2–3 курсов). В период реформирования и модернизации высшего медицинского образования эти дидактические типы преподавания клинических дисциплин сохраняются и обозначаются такими терминами, как «пропедевтическая», «факультетская» и «госпитальная». Если пропедевтическая дисциплина имеет наиболее отличительные характеристики, то факультетская и госпитальная дисциплины наиболее близки. Чем больше различий в типах преподавания, тем больше обеспечивается прирост знаний и уровень обученности по дисциплине. Методологическую основу факультетской и госпитальной дисциплин составляет внутридисциплинарная дифференциация и интеграция процесса обучения, воспитания и развития.

Методические особенности дидактических типов преподавания клинических дисциплин специальности в наибольшей степени касаются таких форм обучения, как клинические семинары и лекции, дифференциальный диагноз и фармакотерапия. По общеклиническим дисциплинам допускается сочетание всех трех основных дидактических типов в размеченном их сочетании и соотношении. Все это указывает на необходимость дифференцированного использования дидактических типов преподавания дисциплин как основных педагогических технологий клинического обучения студентов (КОС). Несмотря на традиционно сложившиеся истоки дидактических типов КОС на современном этапе развития инновационной педагогики, они имеют новое наполнение в содержательном и процессуальном отношении, что и позволяет их считать инновационной технологией дидактических типов преподавания клинических дисциплин [3].

Система КОС подразумевает использование обучения, воспитания и развития на компетентности и гуманистических принципах. Содержание системы КОС включает постановку цели и задач КОС, раскрытие сущности основанного на компетентности обучения, использования образовательного подхода, выделение принципов обучения профессиональным умениям и навыкам, определение основных стратегий клинического тренинга, философию гуманистического подхода к КОС, применение критериев для профессионального отбора и подготовки преподавателей.

Обучение студентов старших курсов лечебного и педиатрического факультета требует включения их в практическую учебно-профессиональную деятельность. В то же время учебная программа, согласно ФГОС, выделяет на практику недостаточное количество времени, а специфика работы с больными детьми не позволяет использовать на практике большие студенческие группы.

Решением данной проблемы может стать системное внедрение в процесс подготовки будущих медицинских работников игровых технологий, которые предполагают постановку личности обучающегося в центр образовательного процесса, позволяют «тренировать» самые различные качества личности, формируют навыки

поведения в различных ситуациях. Кроме этого, игра дает возможность лучше понимать и ощущать свои действия, исправлять ошибки, получать новые знания об объекте [4].

Ролевая игра «представляет собой косвенный метод воздействия, когда учащийся является полноправным субъектом деятельности; имеет двойную направленность: диагностирующую и обучающую; активизирует процесс самодиагностики, самопознания, самовоспитания; дает возможность приобретения опыта субъект-субъектного общения и формирования гуманистической установки, расширяет функции общения; обеспечивает реализацию личностных потребностей учащихся; выполняет психотерапевтическую функцию, формирует творческие способности, развивает внимание, мышление и т. д.; является средством социализации личности; показывает возможности использования коммуникативных умений, формирует новый стиль общения и поведения» [6].

Система педагогических инноваций разрабатывалась коллективом Института педиатрии ТГМУ и эффективно использовалась в КОС в различных модификациях [3, 5, 6]. Цель настоящего исследования: комплексное изучение интерактивных образовательных технологий как компонента образовательной среды и определение их роли в системе клинического обучения студентов при изучении дисциплины «педиатрия».

Объектом исследования стал процесс использования интерактивных методов обучения студентов (на примере ролевой игры) для обеспечения формирования профессиональных компетенций. Исходя из целеполагания, на первом этапе исследования был проведен анализ литературы по педагогике, психологии, интерактивным методам в образовании, методике проведения ролевой игры, обоснованы методологические и теоретические основы исследования, определены цель, объект и предмет исследования.

На втором этапе исследования разработана концептуальная модель организации ролевой игры и ее использования в учебно-образовательном процессе при изучении педиатрии; уточнение цели, задач, содержание и методик проведения опытно-экспериментальной работы.

На третьем этапе осуществлена экспериментальная проверка разработанной структуры ролевой игры. На четвертом, обобщающем этапе завершилась опытно-экспериментальная работа, сопоставлялись и систематизировались полученные результаты и данные.

Ролевые игры проведены со студентами 4-го курса лечебного факультета по теме «Организация медицинского обслуживания детей в поликлинике. Диспансерное наблюдение за здоровыми и больными детьми». Поставленная проблема зависит от степени подготовленности и мотивированности группы. Уже в процессе определения исходного уровня знаний предполагается дискуссия, обеспечивающая более высокую мотивацию по сравнению с традиционным занятием. Были предложены следующие проблемы:

1) Какова современная организация медицинской помощи детям и является ли она оптимальной? 2) Нужны ли отдельные медицинские или медико-социальные центры для детей и подростков? 3) Насколько необходимо знание особенностей функционирования организма в раннем, пубертатном периоде врачу-терапевту, хирургу, гинекологу и/или врачу общей практики?

В исследовании приняли участие 136 человек. Студенты разделены на две группы. В первую (основную) группу вошли студенты, которые приняли участие в ролевой игре (70 человек). Во второй (контрольной) группе студенты занимались на традиционном семинарском занятии (66 человек). В системе эмпирических методов ведущее место занял педагогический эксперимент в его констатирующем и формирующем вариантах. Кроме формирующего эксперимента были использованы следующие диагностические средства: опрос, беседа, тестирование, различные формы самонаблюдения и объективного наблюдения.

Цель ролевой игры состоит в том, чтобы заставить участников «испытать на себе» некую концепцию или представление либо разыгрывая действие перед другими участниками курса, либо наблюдая, как другие разыгрывают ситуацию. Участие в ролевой игре полезно для обучения общению, выработке своего отношения и навыков по принятию решений. Назначение ролевой игры – показать ситуацию из реальной жизни и дать возможность участникам отреагировать на такие ситуации; продемонстрировать взаимодействия между людьми, эмоции, отношения, действия, поведение (хорошее, плохое, противоречивое), процессы или процедуры; применить другие виды обучения.

Организация ролевой игры проходит в четыре этапа: подготовка к занятию, введение в ролевую игру, проведение ролевой игры, суммирование ключевых пунктов ролевой игры.

Ролевая игра – это ситуационный или демонстрационный метод, используемый для отработки практических и коммуникативных навыков и отношения. Эта форма помогает наиболее эффективно превратить знания в умения с помощью моделирования ситуаций, которые могут возникать в профессиональной деятельности. В ролевой игре обучающиеся исполняют различные роли в клиническом сценарии. Одно из преимуществ метода состоит в том, что есть возможность сделать «тайм-аут», т. е. остановить игру для размышления и обсуждения. Сценарий берется из профессиональной действительности, и важным его достоинством является ослабление стереотипов в клиническом мышлении [2, 6].

Проведенная сравнительная характеристика показателей обучаемости студентов в группе, где была проведена ролевая игра, и в группе с традиционным семинарским занятием выявила, что показатель качества успеваемости по теме с использованием ролевой игры составил 75% против 36% в традиционной форме.

Таким образом, игровые технологии представляют собой дидактические системы применения различных игр, формирующих умения решать задачи на основе выбора альтернативных вариантов: игровое проектирование, индивидуальный тренинг, решение практических задач и др. Выбор методов интерактивного обучения зависит от ряда условий: предмета; содержания темы, раздела; дидактической цели занятия; уровня подготовленности студента; их познавательных возможностей; личного опыта; профессионального опыта; отношения студентов к данному предмету, преподавателю; материальной базы (наглядность, дидактический материал, компьютеры); личных качеств преподавателя, его педагогического мастерства.

Для формирования профессиональных компетенций, активизации познавательной деятельности студентов в процессе вузовского обучения необходимо наряду с традиционными методами использовать интерактивные методы обучения, особенно при подготовке студентов на клинических дисциплинах.

В результате анализа литературы и проведенной экспериментальной работы показана эффективность интерактивных форм обучения (на примере ролевой игры), что позволяет предложить внедрение данной формы учебно-воспитательного процесса в практику преподавателя медицинского вуза.

Групповые игровые интерактивные формы обучения в основе представляют собой воссоздание предметного и социального содержания будущей профессиональной деятельности специалиста, моделирование систем отношений, характерных для этой деятельности как целого. В этом они отличаются развивающим характером обучения.

С помощью знаковых средств (язык, речь, графики, таблицы, документы) в игровых интерактивных формах обучения воспроизводится профессиональная обстановка, сходная по основным сущностным характеристикам с реальной. Вместе с тем в них воспроизводятся лишь типичные, обобщенные ситуации в сжатом масштабе времени. Игровые формы интерактивного обучения следует использовать только там, где они действительно необходимы. Это получение целостного опыта будущей профессиональной деятельности, развернутой во времени и пространстве.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Антонова Д.А., Оспенникова Е.В. Психолого-педагогические основы работы студентов педагогического вуза в условиях применения технологии продуктивного обучения. *Педагогическое образование в России*. 2017;10:43–52. [Antonova DA, Osepennikova EV. Psychological and pedagogical fundamentals of pedagogical university students' work under the conditions of implementation of productive learning technology. *Pedagogical education in Russia*. 2017;10:43–52. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-samostoyatelnoy-raboty> (Accessed 20 Sept. 2021)
2. Бордовская Н.В. *Психология и педагогика: Учебник для вузов. Стандарт третьего поколения*. СПб.: Питер, 2013. 624 с. [Bordovskaya NV. *Psychology and pedagogy: University textbook. Third generation standard*. Saint Petersburg: Piter, 2013. 624 p. (In Russ.)].
3. Садова Н.Г., Рассказова В.Н., Матиенко Л.М. и др. Компетентностный подход к вопросам этики и деонтологии в подготовке обучающихся в медицинском вузе. *Современные образовательные технологии: педагогика и психология. Книга 3*. Новосибирск: ЦНПС, 2016: 37–57. [Sadova NG, Rasskazova VN, Matienko LM. and others. Competence approach to the ethical and deontological questions during training of medical students. *Modern educational technologies: pedagogics and psychology*. Book 3. Novosibirsk: CNRS, 2016: 37–57. (In Russ.)].
4. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования [Электронный ресурс]. Портал Федеральных государственных образовательных стандартов. [Federal state educational standard of high education [Electronic resource]. *Federal state educational standards portal*. (In Russ.)]. URL: <http://fgosvo.ru/> (Accessed 20 Sept. 2021)
5. Садова Н.Г., Матиенко Л.М., Мостовая И.Д. и др. Оценка подготовки будущих специалистов – врачей направления подготовки 31.05.01 «лечебное дело» через организацию учебно-воспитательного процесса. *Инновационное развитие науки и образования*. Пенза: Наука и просвещение, 2018: 124–64. [Sadova NG, Matienko LM, Mostovaya ID. and others. Evaluation of young specialists-physicians training in the speciality 31.05.01 “general medicine” through organization of educational process. *Innovative development of science and education*. Penza: Science and enlightenment; 2018: 124–64. (In Russ.)].
6. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Садова Н.Г. и др. Организация учебно-воспитательной работы в медицинском вузе. *Современные образовательные технологии: педагогика и психология. Книга 17*. Новосибирск: Изд-во ЦНПС, 2015: 123–62. [Shumatov VB, Krukovich EV, Sadova NG and others. Organization of educational work at a medical university. *Modern educational technologies: pedagogics and psychology*. Book 17. Novosibirsk: Publishing house CRNS; 2015: 123–62. (In Russ.)].

Blank lined area for notes.

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

