

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике

А.Т.Шубина¹ ✉, Е.А.Бородулина¹, Д.А.Кудлай^{2,3}, Б.Е.Бородулин¹, Е.С.Вдоушкина¹, А.Н.Герасимов³, Е.П.Еременко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии, несмотря на совершенствование методов лучевой и лабораторной диагностики, остается актуальной проблемой первичного звена здравоохранения. **Целью** исследования являлась оценка возможности использования в диагностическом комплексе дифференциальной диагностики туберкулеза легких и пневмонии кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®, АО Генериум, Россия). **Материалы и методы.** Проанализированы 119 впервые выявленных случаев туберкулеза легких при проведении дифференциальной диагностики. Диагноз верифицирован с помощью культурального метода на жидких средах в системе ВАСТЕС MGIT 960 (BD, США). При поступлении в стационар у всех пациентов при подозрении на туберкулез выполнялась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Отягощающие социальные факторы риска отмечены у 49 (41,2 %) пациентов трудоспособного возраста, наличие инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека – у 75 (63,0 %), наркозависимость – у 44 (36,9 %), вирусный гепатит С – у 33 (24,2 %). По клиническим формам преобладали инфильтративный и диссеминированный туберкулез. При оценке результатов «быстрых» методов диагностического минимума положительный результат кожной пробы Диаскинтест® отмечался практически в 3 раза чаще такового при использовании метода бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену. У пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты в 92,6 % случаев установлено наличие ДНК микобактерий туберкулеза в мокроте методом картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF. **Заключение.** Таким образом, у пациентов пульмонологического стационара целесообразно применение кожной пробы Диаскинтест® в ранние сроки, а при получении положительного результата – применение GeneXpert MTB/RIF, что позволит сократить сроки диагностики туберкулеза и пребывания пациента в непрофильном медицинском учреждении.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, туберкулез, вирус иммунодефицита человека, диагностика, аллерген туберкулезный рекомбинантный, Диаскинтест®, картриджная технология GeneXpert MTB/RIF, маркеры ДНК микобактерий туберкулеза, ВАСТЕС MGIT 960. **Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование исследования и спонсорская поддержка отсутствовали.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 202 от 09.10.19).

Для цитирования: Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Герасимов А.Н., Еременко Е.П. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584

Test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in pulmonological practice

Anastasia T. Shubina¹ ✉, Elena A. Borodulina¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}, Boris E. Borodulin¹, Elizaveta S. Vdoushkina¹, Andrey N. Gerasimov³, Ekaterina P. Eremenko¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe sh. 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia remains an urgent problem in primary health care despite the improvement of radiological and laboratory diagnostic methods. **The aim** of study was to evaluate the possibility of using a skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®, Generium, Russia) for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and pneumonia. **Methods.** 119 cases of pulmonary tuberculosis first detected in the pulmonology department during differential diagnosis were analyzed. The diagnosis was verified by a liquid media culture in the BACTEC MGIT 960 system (BD, USA). All patients with suspected tuberculosis had a skin test with recombinant tuberculosis allergen upon admission. Statistical analysis was carried out using the statistical software package IBM SPSS Statistics 22.0. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Most patients were of working age and had aggravating social risk factors 49 (41.2%), HIV-infection 75 (63.0%), drug addiction 44 (36.9%), or viral hepatitis C 33 (24.2%). As for the clinical forms, infiltrative and disseminated tuberculosis prevailed. Evaluation of the results of the «fast» methods of the diagnostic minimum showed that a positive result of the test with Diaskintest® was almost three times more likely than the positive result of bacterioscopy of a sputum smear with Ziehl–Neelsen staining. *Mycobacterium tuberculosis* DNA was detected in sputum using the GeneXpert MTB/RIF cartridge technology in 92.6% patients with a positive result of Diaskintest® skin test and a negative sputum bacterioscopy analysis. **Conclusion.** Is advisable to use Diaskintest® skin test in patients of a pulmonological hospital in the early stages and confirm the positive result with GeneXpert MTB/RIF to reduce the time for diagnosing tuberculosis and the patient's bed-days in a non-specialized medical institution.

Key words: community-acquired pneumonia, tuberculosis, HIV, diagnostics, recombinant tuberculosis allergen, Diaskintest®, GeneXpert MTB/RIF cartridge technology, *Mycobacterium tuberculosis* DNA markers, BACTEC MGIT 960.

Conflict of interests. No conflict of interest declared by the authors.

Funding. The study had no funding or sponsorship.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No.202, October 09, 2019).

For citation: Shubina A.T., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E., Vdoushkina E.S., Gerasimov A.N., Eremenko E.P. Test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in pulmonological practice. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 576–584 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584

Наиболее частая причина обращений за медицинской помощью во всем мире — инфекционные поражения дыхательных путей [1, 2], при этом врачи общей практики и пульмонологи часто сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза легких (ТЛ). Сроки установления диагноза ТЛ в среднем составляют > 1–2 мес., это связано в т. ч. со случаями лечения внебольничной пневмонии при отсутствии достоверных данных, подтверждающих туберкулезный процесс [3, 4].

Выполнение стандартного диагностического минимума не всегда позволяет быстро диагностировать ТЛ [5]. Так, исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом микроскопии мазка по Цилю–Нильсену дает положительный результат в среднем в 5–20 % случаев [6–9].

Большой вклад в ухудшение эпидемической обстановки вносят социально-экономические факторы, неполноценное питание, а также рост числа больных с сопутствующими заболеваниями, которые являются факторами риска развития ТЛ. Наиболее распространенные из них — инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и сахарный диабет [10, 11], болезни желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, дуоденит). При сочетании данных заболеваний создаются новые комплексные болезненные состояния, затрудняются диагностика и лечение [12]. Случаи ТЛ часто выявляются у заключенных в местах лишения свободы, где риски развития туберкулеза одни из самых высоких. В многопрофильной больнице следственного изолятора диагностика туберкулеза почти в 50 % случаев занимает 1,5–2 мес. до получения положительного результата обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) методом посева. При отрицательных результатах культуральных методов поиска МБТ в 24 % случаев диагноз ТЛ устанавливается на осно-

вании отсутствия эффекта от неспецифической антибактериальной терапии и положительной клинической и рентгенологической динамики от пробного лечения противотуберкулезными препаратами [13].

С 2005 г. наметился и продолжается рост сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции, особенно в регионах с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией. Отмечается неуклонный рост заболеваемости ТЛ среди популяции больных в целом, независимо от стадии болезни, при этом невыявленные больные туберкулезом являются источником заражения для населения. Это обуславливает фтизионастороженность и необходимость знания врачами общей лечебной сети особенностей течения и алгоритма диагностики коморбидности ВИЧ + туберкулез [14, 15]. В настоящее время пневмония также стала индикаторным заболеванием при наличии синдрома приобретенного иммунодефицита; клинико-рентгенологическая картина течения обоих заболеваний часто схожа [16].

В отличие от туберкулеза, когда чаще заболевают лица молодого трудоспособного возраста, пневмония характерна больше для лиц пожилого возраста. ТЛ у лиц пожилого и старческого возраста имеет особенности течения, чаще связанные с наличием хронических заболеваний [17].

В конце XX — начале XXI в. выполнены исследования по выделению антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, которые отсутствовали в вакцинном штамме *M. bovis* (BCG). Этими антигенами являются ESAT-6 и CFP-10. В России разработан препарат Диаскинтест® — аллерген туберкулезный рекомбинантный (АО Генериум, Россия), который представляет собой рекомбинантный белок CFP-10–ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP–ESAT. Действие препарата Диаскинтест® основано на выявлении клеточного иммунного ответа на спе-

цифические для *M. tuberculosis* антигены. При внутрикожном введении пробы Диаскинтест® у лиц с туберкулезной инфекцией развивается специфическая кожная реакция, являющаяся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Показаны высокая информативность препарата в педиатрической практике [18], а также различные результаты применения кожной пробы Диаскинтест® в дифференциальной диагностике ТЛ и нетуберкулезных заболеваний легких у взрослых пациентов. Описаны также трудности, связанные с особенностями иммунных механизмов при коморбидной патологии ВИЧ-инфекция + ТЛ. Высокая восприимчивость больных ВИЧ к МБТ связана со снижением количества CD4⁺-клеток, играющих ключевую роль в формировании противотуберкулезного иммунитета. Именно снижением числа CD4⁺-клеток и объясняется низкая эффективность иммунологических тестов [19–23]. Несмотря на противоречивость данных и учитывая высокие риски развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, применение теста в целях улучшения дифференциальной диагностики ТЛ и пневмонии на этапе проведения диагностического минимума в условиях общей лечебной сети является перспективным в пульмонологической практике.

Целью исследования явилась оценка возможности использования в диагностическом комплексе дифференциальной диагностики ТЛ и пневмонии кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®).

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты, поступившие пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №4» с диагнозом внебольничная пневмония ($n = 119$: 86 (72,3 %) мужчин) (доверительный интервал (ДИ) – 64,2–79,3 %; $p < 0,001$). Средний возраст всех пациентов составил $41,27 \pm 1,06$ года (рис. 1); средний возраст мужчин – $41,63 \pm 1,21$ года; женщин – $40,31 \pm 2,21$ года ($p = 0,583$).

При наличии факторов риска туберкулеза (социальных, эпидемиологических, установленной ВИЧ-инфекции), характерных изменений на рентгенограмме (верхнедолевая локализация изменений, двусторонняя диссеминация, наличие деструкции легочной ткани), затяжного характера течения, отсутствия эффекта от проводимой антибактериальной терапии при лечении пневмонии в обязательном порядке проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом.

У всех пациентов выполнялся диагностический минимум для исключения туберкулеза – тщательный целенаправленный сбор анамнеза, запрос результата предшествующей флюорографии, 3-кратный анализ мокроты на КУМ с окраской мазка по Цилю–Нильсену.

Для решения поставленной цели в алгоритм обследования была включена кожная проба с аллерге-

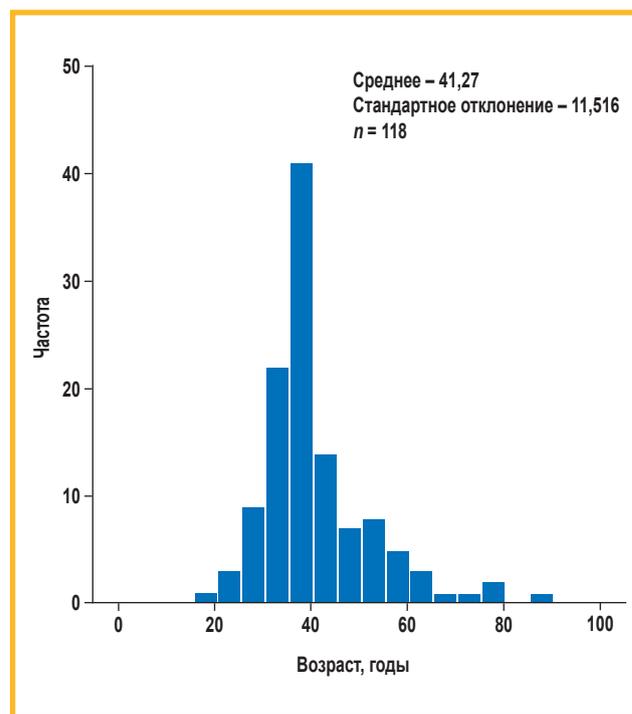


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Figure 1. Distribution of patients by age

ном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл. Выполнение пробы и ее оценка проводились согласно инструкциям по применению в соответствии с действующими нормативными документами. Оценка результата проводилась через 72 ч с момента ее выполнения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой.

Ответной реакцией на кожную пробу Диаскинтест® считались следующие результаты:

- отрицательный – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии реакции на укол до 2 мм или подкожной гематомы до 1–3 мм в диаметре;
- сомнительный – при наличии гиперемии без инфильтрата;
- положительный – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

В рамках исследования сомнительный результат пробы был приравнен к положительному.

В дополнение к стандартному исследованию на поиск МБТ в биологическом материале (мокрота или бронхоальвеолярная лаважная жидкость) материал направлялся в лабораторию противотуберкулезной службы, где он исследовался на наличие маркеров ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF (*Cepheid*, США) согласно инструкции изготовителя; культуральными методами исследования на жидких средах в системе ВАСТЕС MGIT 960 (BD, США) и питательной среде Левенштейна–Йенсена согласно стандартному протоколу изготовителя. Верификация диагноза ТЛ выполнена на основании результата посева на жидкую среду

ВАСТЕС MGIT 960 в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД). При установлении диагноза ТЛ пациенты переводились на дальнейшее обследование и лечение в ПТД.

Данные для анализа заносились в таблицу MS Excel и не содержали персональных данных участников исследования. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 202 от 09.10.19).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к частотам рассчитывались на основе биномиального распределения. Для сравнения возраста пациентов и длительности госпитализации использовались параметрические методы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения достоверности различия частот при попарном сравнении 2 методов использовался тест χ^2 в точном решении Фишера; величина Δ при этом рассчитывалась следующим образом:

$$\Delta = \sum_{i,j} \frac{(n_{i,j} - N_{i,j})^2}{N_{i,j}}$$

где $n_{i,j}$ – фактическое число наблюдений i, j -ого варианта, $N_{i,j}$ – ожидаемое количество наблюдений при выполнении нулевой гипотезы [24].

Результаты

Отягощающие социальные факторы риска по данным анамнеза отмечены у 49 (41,2 %) пациентов трудоспособного возраста, ВИЧ-инфекция – у 75 (63,0 %), наркозависимость – у 44 (36,9 %), вирусный гепатит С – у 33 (24,2 %). При наличии всех этих факторов у пациентов изучаемой группы предполагается высокий риск заболевания туберкулезом. Наличие контакта с больным туберкулезом в исследуемой вы-

борке не выявлено. Результаты флюорографии за текущий год имелись только у 35 (29,4 %) пациентов, у 65 (54,6 %) флюорография не выполнялась > 2 лет.

При оценке клинической картины жалобы на одышку отмечались в 43 (36,44 %) случаях, болезненность в области грудной клетки – в 22 (18,49 %), жалобы на кашель – в 106 (89,1 %).

ВИЧ-инфицированных пациентов было 75 (63,0 %) (ДИ – 54,6–70,9 %; $p = 0,001$), антиретровирусную терапию принимали 18 (24 %) ($p = 0,001$).

При распределении пациентов по клиническим формам ТЛ у 68 (57,1 %) из них установлен инфильтративный ТЛ (рис. 2).

Достоверных различий в зависимости от клинической формы ТЛ по долевого соотношению мужчин и женщин ($p = 0,175$) и среднему возрасту ($p = 0,781$) не выявлено.

Ретроспективно по завершённым обследованиям и верификации диагноза ТЛ проведена оценка результативности используемых скрининговых методов ранней диагностики заболевания (табл. 1).

При определении достоверности различия частот при попарном сравнении 2 методов диагностики положительный результат пробы Диаскинтест® выявлялся статистически значимо чаще по сравнению с таковым при использовании мазка по Цилю–Нильсену.

Чувствительность кожной пробы Диаскинтест® выше таковой при использовании бактериоскопического метода, но ниже ВАСТЕС MGIT 960. Для некоторых клинических форм ТЛ различия в чувствительности статистически недостоверны из-за малого количества случаев.

В клинической практике информативность метода Диаскинтест® при диагностике диссеминированного ТЛ и туберкулезного плеврита является важной из-за малой вероятности выявления КУМ при бактериоскопии. Так, при диагностике туберкулезного плеврита микроскопия мазка была отрицательной при достоверно высоком положительном результате кожной пробы Диаскинтест® ($p < 0,001$), подтвержденного по результатам ВАСТЕС MGIT 960. При

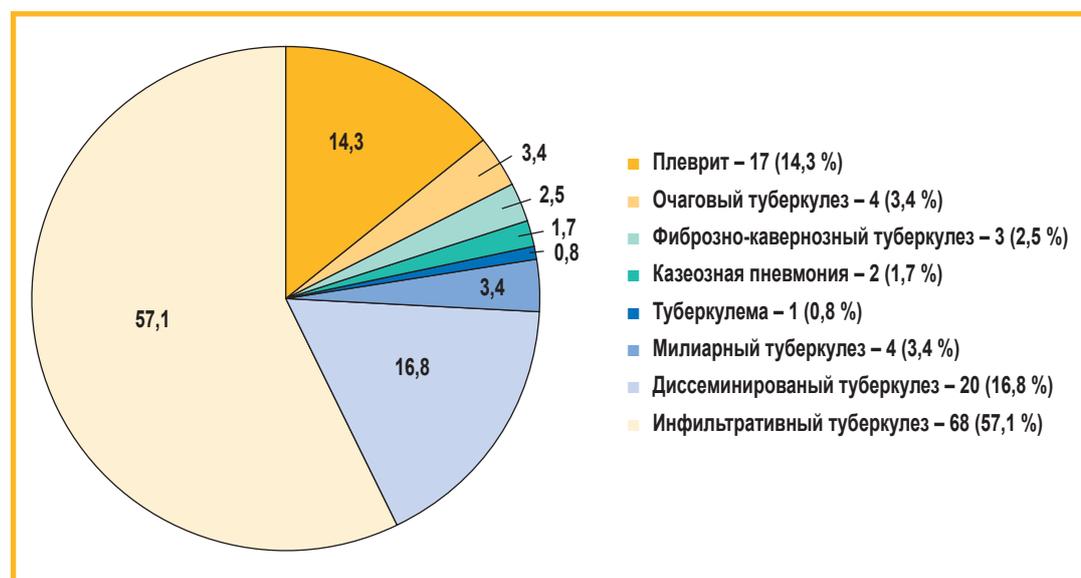


Рис. 2. Распределение по клиническим формам туберкулеза легких; %

Figure 2. Distribution by clinical forms of pulmonary tuberculosis; %

Таблица 1
Результативность используемых специфических методов диагностики туберкулеза по его клиническим формам, n

Table 1
Efficiency of the studied specific methods for diagnosing tuberculosis in its clinical forms, n

Клинические формы туберкулеза	Наличие ВИЧ, n (%)	Методы (положительные результаты)			Сравнение кожной пробы Диаскинтест®, p	
		мазок по Цилю–Нильсену	кожная проба Диаскинтест®	БАСТЕС MGIT 960	мазок по Цилю–Нильсену	БАСТЕС MGIT 960**
		n = 26	n = 74	n = 119		
Милиарный (n = 4)	4 (100)	0	3	4	0,071	0,5
Диссеминированный (n = 20)	19 (95)	5	12	20	0,027	0,002
Инфильтративный (n = 68)	34 (50,0)	16	37	68	< 0,001	< 0,001
Туберкулезный плеврит (n = 17)	14 (82,35)	0	15	17	< 0,001	0,242
Очаговый (n = 4)	1 (25,0)	0	4	4	0,014	1
Фиброзно-кавернозный (n = 3)	1 (33,3)	3	0	3	0,05	1
Казеозная пневмония (n = 2)	2 (100)	2	2	2	1	1
Туберкулема (n = 1)	0	0	1	1	0,5	1
Всего (n = 119)	75 (63,0)	26	74	119	< 0,001	< 0,001

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; значение p рассчитано с применением точного критерия Фишера; * – статистическая значимость кожной пробы Диаскинтест® при $p < 0,05$; ** – статистическая значимость БАСТЕС MGIT при $p < 0,05$.

Note: p value calculated using Fisher's exact test; *, statistical significance of the Diaskintest® skin test at $p < 0.05$; **, statistical significance of BACTEC MGIT at $p < 0.05$.

диссеминированном ТЛ микроскопия мазка была в 2,5 раза реже положительного результата кожной пробы Диаскинтест® ($p = 0,027$), но положительный результат БАСТЕС MGIT выявлялся чаще такового по результатам пробы Диаскинтест® ($p = 0,002$).

У пациентов с ВИЧ-инфекцией в половине случаев выявлялся инфильтративный ТЛ, преобладали диагнозы диссеминированный ТЛ и туберкулезный плеврит ($p = 0,001$) (рис. 3).

При оценке результатов «быстрых» методов диагностического минимума положительный результат кожной пробы Диаскинтест® отмечен у 74 пациентов,

в то время как положительный результат бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену – у 27. При сравнении их как самостоятельных методов чаще отмечался положительный результат кожной пробы Диаскинтест®. При этом совпадение положительных результатов обоих методов отмечено только у 20 (19 %) пациентов. У пациентов с положительным результатом бактериоскопии положительный результат кожной пробы Диаскинтест® отмечен в 9 (68,9 %) из 29 случаев; при отрицательном результате бактериоскопии положительный результат кожной пробы Диаскинтест® выявлен в 54 (72,9 %) случаях из 74

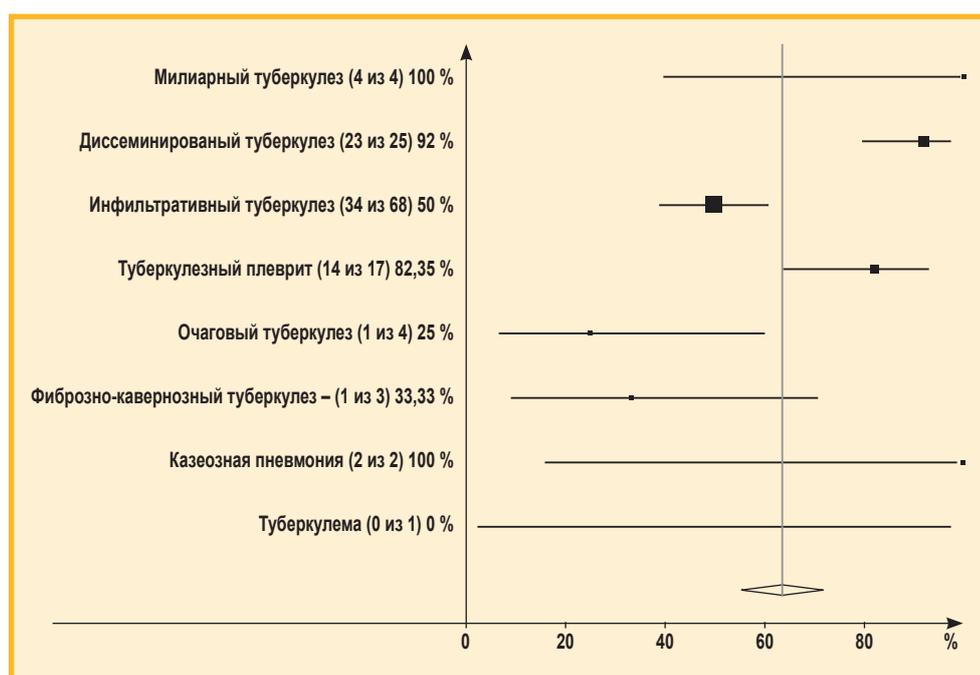


Рис 3. Доля пациентов с инфекцией вирусом иммунодефицита человека по клиническим формам туберкулеза
Figure 3. Proportions of HIV-infected patients with various clinical forms of tuberculosis

Таблица 2
Сопоставление результатов бактериоскопии мокроты и иммунодиагностикиTable 2
Comparison of the results of sputum bacterioscopy and immunodiagnosics

Результат кожной пробы Диаскинтест®	Результат бактериоскопии мазка с окраской по Цилю–Нильсену		
	отрицательный	положительный	всего
Отрицательный	20	9	29
Положительный	54	20	74
Всего	74	29	103

Примечание: достоверность различий частот ($p = 0,429$).

Note: Significance of the frequency differences ($p = 0,429$).

(для четырехпольной таблицы – критерий $\chi^2 = 0,165$ ($p = 0,685$), критерий Пирсона с поправкой Йетса $\chi^2 = 0,027$ ($p = 0,871$); точный критерий Фишера – 0,8; $p > 0,05$) (табл. 2).

Чувствительность теста различалась в зависимости от клинической формы ТЛ. Положительные результаты кожной пробы Диаскинтест® достоверно чаще отмечались при диссеминированном, инфильтративном и очаговом ТЛ, туберкулезном плеврите ($p < 0,001$). МБТ в мазке чаще обнаруживались при наличии деструкции легочной ткани и продуктивном кашле ($p < 0,001$) (рис. 4).

При оценке связи с уровнем иммунодефицита по количеству CD4⁺-лимфоцитов у пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® медиана числа клеток составила 240, с отрицательным результатом – 62 ($p < 0,001$).

У всех пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты ($n = 54$) проведен анализ мокроты с применением картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF на наличие ДНК МБТ. Положительный результат получен у 50 (92,6 % пациентов),

у 4 пациентов выявлен рост только на жидких средах в системе ВАСТЕС MGIT 960.

Сроки госпитализации до назначения и использования картриджной технологии GeneXpert составили 1–25 дней (в среднем – $9,06 \pm 4,41$ дня) (рис. 5).

Обсуждение

Выявления КУМ методом микроскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену, применяемым при диагностическом минимуме первичного обследования пациента, недостаточно для диагностики ТЛ, его эффективность составляет 14,9 % – для новых случаев и 10,8 % – для рецидивов. В связи с этим сроки выявления ТЛ в пульмонологическом отделении в среднем составляют от 2 нед. до 1 мес. [25, 26].

В проведенном исследовании включение в диагностический минимум пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным Диаскинтест® позволило увеличить число выявленных случаев ТЛ при сокращении сроков госпитализации в пульмонологическое отделение. При внедрении алгоритма в практику возможно сокращение сроков диагностики ТЛ до 1–3 дней.

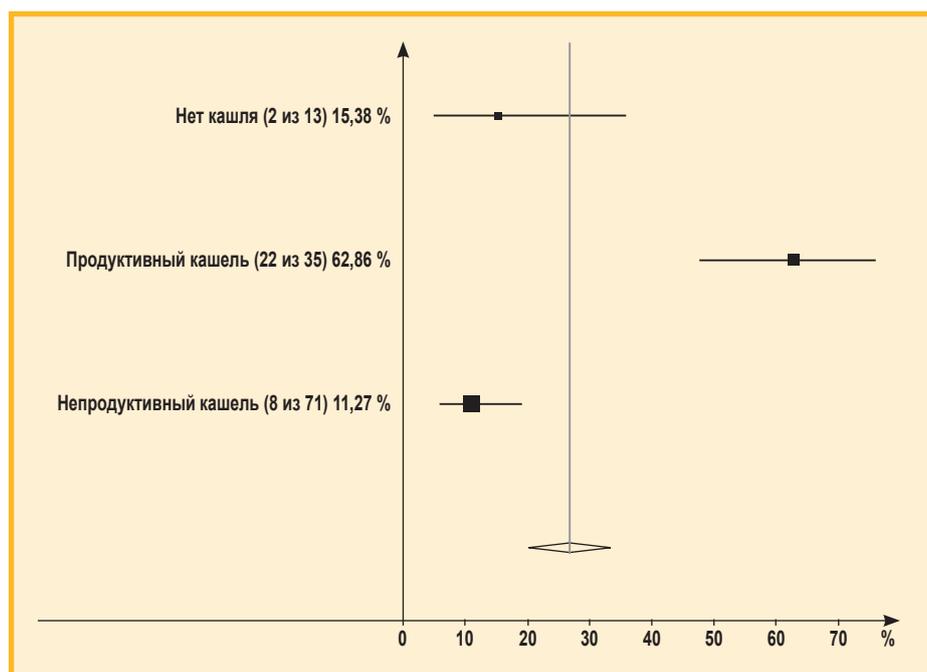


Рис. 4. Частота положительных результатов бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену в зависимости от характера кашля

Figure 4. The frequency of positive results of sputum bacterioscopy by Ziehl–Neelsen staining, depending on the nature of the cough

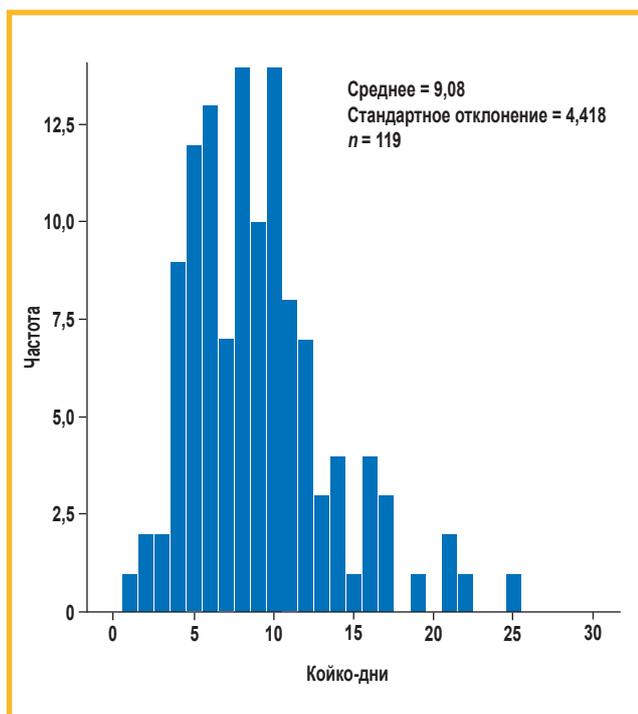


Рис. 5. Распределение по длительности госпитализации
Figure 5. Distribution by duration of hospitalization

Отмечается, что пациенты со впервые выявленным ТЛ в пульмонологическом отделении в основном являлись лицами молодого работоспособного возраста с социально отягощенным анамнезом, из них 63,0 % — с ВИЧ-инфекцией.

КУМ методом бактериоскопии с окраской мазка по Цилю–Нильсену выявлялись лишь у 26 (21,8 %) пациентов, что свидетельствует о низкой информативности методики для раннего выявления ТЛ. При оценке результатов «быстрых» методов диагностического минимума чувствительность кожной пробы Диаскинтест® была практически в 3 раза выше, чем при использовании метода бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену, несмотря на наличие у пациентов распространенного ТЛ. Применение кожной пробы Диаскинтест® в алгоритме дифференциальной диагностики ТЛ и внебольничной пневмонии является ранним индикатором необходимости углубленного обследования пациентов, в т. ч. с коморбидной патологией ВИЧ + ТЛ. У пациентов с положительным результатом кожной пробы Диаскинтест® и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты в 92,6 % случаев установлено наличие ДНК МБТ в мокроте методом картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF.

Заключение

Таким образом, у пациентов пульмонологического стационара целесообразно применение кожной пробы Диаскинтест® в ранние сроки, а при получении положительного результата — метода GeneXpert MTB/RIF, что позволит сократить сроки диагностики ТЛ и пребывания пациентов в стационаре,

сэкономить материальные ресурсы и снизить эпидемиологические риски по туберкулезу в непрофильных медицинских учреждениях.

Литература

1. Зайцева О.Д., Ефимова Е.Г., Еленкина О.К. Организационные аспекты диагностических и лечебных мероприятий в группе лиц, госпитализированных в связи с низкой эффективностью антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. Туберкулез и болезни легких. 2015; (7): 46–47. Доступно на: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/675/676>
2. Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В. и др. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.
3. Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73 (5): 330–337. DOI: 10.15690/vgramn1023.
4. Морозов И.А., Мишин В.Ю., Собкин А.Л. и др. Диагностика, клиническое течение и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста. Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2 (2): 34–39. DOI: 10.12737/article_59a614f8816fd0.10610124.
5. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (5): 22–27. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26.
6. Степанян И.Э. Диагностика туберкулеза органов дыхания в XXI веке: что изменилось? Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 37–40. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190213.
7. Карпина Н.Л. Диагностика туберкулеза: основные принципы и современные возможности. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2019; (Прил. 1): 181–190. DOI: 10.7868/S2587667819050947.
8. Бердюгина О.В. Лабораторная диагностика туберкулеза легких у взрослых. Медицинский альянс. 2019; (3, Прил.): 48–50. DOI: 10.13140/RG.2.2.29760.35842.
9. Дубровская И.И., Зенкова Л.А., Багишева Н.В. и др. Возможности выявления туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения, в том числе при наличии ВИЧ-инфекции. Наука и инновации в медицине. 2021; 6 (2): 60–65. DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-60-65.
10. Комиссарова О., Абдуллаев Р., Михайловский А. Особенности туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией. Врач. 2018; (12): 18–22. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-04.
11. Бородулина Е., Вдоушкина Е., Инькова А. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. Врач. 2020; 31 (1): 37–43. DOI: 10.29296/25877305-2020-01-07.
12. Поливанчук А.И., Полякова А.С. Туберкулез легких, сочетанный с заболеваниями ЖКТ. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2021; (Прил. 1): 112–113. DOI: 10.7868/S2587667821050496.
13. Аксенова К.И., Мишин В.Ю., Кононец А.С., Кузнецова А.С. Диагностика туберкулеза в многопрофильной больнице следственного изолятора. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2017; (3): 37–38. Доступно на: <http://www.tb-journal.ru/storage/app/media/online-magazine/tub0317.pdf>
14. Ласеева М.Г., Бочкаева М.В., Ермак Т.Н. Ошибки при диагностике вторичных поражений у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни. 2016; 14 (2): 61–64. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-2-61-64.
15. Фролова О.П., Новоселова О.А., Шукина И.В. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, выявление и профилактика в современных условиях. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013; (4): 44–48. Доступно на: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2013/4/9/abstract?lang=ru>
16. Кузнецова А.Н. Сложности диагностики туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицинский альянс. 2021; 9 (4): 62–67. Доступно на: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/757>

17. Дейкина О.Н., Мишин В.Ю. Особенности диагностики и течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у больных пожилого и старческого возраста. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019; (Прил. 2): 23–24. Доступно на: http://tb-bulletin.ru/архив_vseh_vipuskov/spec_vipusk_2_2019/
18. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгальук И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (3): 121–129. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129.
19. Мишин В.Ю., Морозов И.А., Григорьев Ю.Г. и др. Диагностическая и клиническая значимость внутрикожной пробы Манту и Диаскинтеста у здоровых лиц и больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста. *Инфекционные болезни*. 2016; 14 (4): 56–62. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-4-56-62.
20. Стогова Н.А. Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452.
21. Дудченко А.В., Карпина Н.Л., Авербах М.М. Новый подход к иммунодиагностике туберкулеза у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции. *Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2018; (4): 31–37. Доступно на: http://tb-bulletin.ru/архив_vseh_vipuskov/vipusk_4_5_2018/
22. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багисева Н.В. и др. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара. *Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2020; (2): 74–81. Доступно на: http://tb-bulletin.ru/архив_vseh_vipuskov/vipusk_2_11_2020/
23. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты: экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (8): 63–74. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74.
24. Герасимов А.Н., Морозова Н.И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 5 (84): 6–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12.
25. Дубровская И.И., Багисева Н.В., Мордык А.В. и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 305–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311.
26. Русакова Л.И., Галкин В.Б., Стерликов С.А. Микробиологическая диагностика туберкулеза в России в 2020 году: достижения и вызовы. *Медицинский альянс*. 2021; 9 (3): 12–21. Доступно на: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/737/1039>
- Поступила 01.06.22**
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Zayceva O.D., Efimova E.G., Elenkina O.K. [Organizational aspects of diagnostic and therapeutic measures in the group of people hospitalized due to the low effectiveness of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015; (7): 46–47. Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/675/676> (in Russian).
2. Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Borodulina Ye.V. et al. [Problem of tuberculous detection in pulmonologist's practice]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny*. 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93 (in Russian).
3. Yergeshov A.Ye. [Tuberculosis in the Russian Federation: situation, challenges and perspectives]. *Vestnik Rossiyskoy akademii medicinskih nauk*. 2018; 73 (5): 330–337. DOI: 10.15690/vramn1023 (in Russian).
4. Morozov I.A., Mishin V.Yu., Sobkin A.L. et al. [Diagnosis, clinical course and effectiveness of treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis of the respiratory organs of young age]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (2): 34–39. DOI: 10.12737/article_59a614f8816fd0.10610124 (in Russian).
5. Borodulina E.A., In'kova A.T., Borodulina B.E., Povalyaeva L.V. [Ways to optimize detection of tuberculosis in a pulmonology unit]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2018; 96 (5): 22–27. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26 (in Russian).
6. Stepanyan I.Ye. [Diagnosis of pulmonary tuberculosis in XXI century: what has changed?]. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 37–40. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190213 (in Russian).
7. Karpina N.L. [Diagnosis of tuberculosis: basic principles and modern possibilities]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2019; (Suppl. 1): 181–190. DOI: 10.7868/S2587667819050947 (in Russian).
8. Berdyugina O.V. [Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults]. *Meditsinskiy al'yans*. 2019; (3, Suppl.): 48–50. DOI: 10.13140/RG.2.2.29760.35842 (in Russian).
9. Dubrovskaya I.I., Zenkova L.A., Bagisheva N.V. et al. [Identification of tuberculosis in patients of pulmonology department, including patients with HIV infection]. *Nauka i innovacii v medicine*. 2021; 6 (2): 60–65. DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-60-65 (in Russian).
10. Komissarova O., Abdullaev R., Mihaylovskiy A. [Features of tuberculosis in its combination with diabetes mellitus and HIV infection]. *Vrach*. 2018; (12): 18–22. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-04 (in Russian).
11. Borodulina E., Vdoushkina E., In'kova A. [Pulmonary tuberculosis in patients with HIV-infection]. *Vrach*. 2020; 31 (1): 37–43. DOI: 10.29296/25877305-2020-01-07 (in Russian).
12. Poliavchuk A.I., Polyakova A.S. [Tuberculosis of the lungs, combined with diseases of the gastrointestinal tract]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2021; (Suppl. 1): 112–113. DOI: 10.7868/S2587667821050496 (in Russian).
13. Aksenova K.I., Mishin V.Yu., Kononec A.S., Kuznecova A.S. [Diagnosis of tuberculosis in the multidisciplinary hospital of the pre-trial detention center]. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolovaniya*. 2017; (3): 37–38. Available at: <http://www.tb-journal.ru/storage/app/media/online-magazine/tub0317.pdf> (in Russian).
14. Laseeva M.G., Bochkayeva M.V., Ermak T.N. [Errors in the diagnosis of secondary lesions in patients with HIV-infection]. *Infekcionnye bolezni*. 2016; 14 (2): 61–64. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-2-61-64 (in Russian).
15. Frolova O.P., Novoselova O.A., Shhukina I.V. et al. [Tuberculosis in patients with HIV infection: the epidemiological situation in the Russian Federation, detection and prevention in modern conditions]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013; (4): 44–48. Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2013/4/9/abstract?lang=ru> (in Russian).
16. Kuznecova A.N. [Lung TB diagnosing difficulties in HIV-infected patients]. *Meditsinskiy al'yans*. 2021; 9 (4): 62–67. Available at: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/757> (in Russian).
17. Deykina O.N., Mishin V.Yu. [Features of diagnosis and course of newly diagnosed respiratory tuberculosis in elderly and senile patients]. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2019; (Suppl. 2): 23–24. Available at: http://tb-bulletin.ru/архив_vseh_vipuskov/spec_vipusk_2_2019/ (in Russian).
18. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. [Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data)]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (3): 121–129. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129 (in Russian).
19. Mishin V.Yu., Morozov I.A., Grigor'ev Yu.G. et al. [A diagnostic and clinical significance of the intradermal Mantoux test and Diaskintest in young healthy individuals and people with pulmonary tuberculosis]. *Infekcionnye bolezni*. 2016; 14 (4): 56–62. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-4-56-62 (in Russian).
20. Stogova N.A. [Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes in the lungs]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452 (in Russian).
21. Dudchenko A.V., Karpina N.L., Averbah M.M. [A new approach to the immunodiagnosics of tuberculosis in patients at a late stage of HIV infection]. *Vestnik central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2020; (4): 31–37. Available at: http://tb-bulletin.ru/архив_vseh_vipuskov/vipusk_4_5_2018/ (in Russian).
22. Nebesnaya E.Yu., Bahshieva L.I., Bagisheva N.V. et al. [Results of immunodiagnosics of tuberculosis in patients of the pulmonary department of the general somatic hospital]. *Vestnik central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza*. 2020; (2): 74–81. Available at: http://tb-bulletin.ru/архив_vseh_vipuskov/vipusk_2_11_2020/ (in Russian).

23. Kudlay D.A. [Biomarkers and immunological tests: experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection]. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020; 98 (8): 63–74. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74 (in Russian).
24. Gerasimov A.N., Morozova N.I. [Parametric and nonparametric methods in medical statistics]. *Yepidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2015; 5 (84): 6–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12 (in Russian).
25. Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V. et al. [Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 305–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311 (in Russian).
26. Ruskova L.I., Galkin V.B., Sterlikov S.A. [Microbiological diagnostics of tuberculosis in Russia in 2020: achievements and challenges]. *Meditsinskiy al'ians*. 2021; 9 (3): 12–21. Доступно на: <http://med-al-yans.ru/index.php/Hahn/article/view/737/1039> (in Russian).

Received: June 01, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Шубина Анастасия Тимуровна – очный аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: doc.inkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-7611>)

Anastasia T. Shubina, Postgraduate Student, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: doc.inkova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-7611>)

Бородулина Елена Александровна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Elena A. Borodulina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры фармакологии Института фармации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Dmitry A. Kudlay, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 749-79-10; e-mail: D624254@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>)

Бородулин Борис Евгеньевич – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>)

Boris E. Borodulin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>)

Вдоушкина Елизавета Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: e.s.vdoushkina@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>)

Elizaveta S. Vdoushkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: e.s.vdoushkina@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>)

Герасимов Андрей Николаевич – д. ф.-м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 367-19-81; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>)

Andrey N. Gerasimov, Doctor of Physics and Mathematics, Professor, Head of the Department of Medical Informatics and Statistics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 367-19-81; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>)

Еременко Екатерина Павловна – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: eremenko.ep@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>)

Ekaterina P. Eremenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: eremenko.ep@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>)

Участие авторов

Шубина А.Т. – сбор и обработка материала

Бородулина Е.А. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка

Кудлай Д.А. – концепция исследования

Бородулин Б.Е. – дизайн исследования, написание текста

Вдоушкина Е.С. – сбор материала, редактирование текста

Герасимов А.Н. – статистическая обработка

Еременко Е.П. – анализ литературных источников

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shubina A.T. – collection and processing of the material

Borodulina E.A. – study concept and design, statistical analysis

Kudlay D.A. – research concept

Borodulin B.E. – study design, text writing

Vdoushkina E.S. – collection of the material, text editing

Gerasimov A.N. – statistical analysis

Eremenko E.P. – analysis of literature

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.