На правах рукописи

ТАХХАН АБДУЛРАЗЗАК

Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент **Челнокова Ольга Германовна**

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор **Баранов Андрей Анатольевич**

Официальные оппоненты:
Шовкун Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, Главный внештатный фтизиатр ЮФО, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий
Бородулина Елена Александровна, доктор мед. наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__14__» ___марта___ 2023_____ г. в 14.45 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г.Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2; www. critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Туберкулез является глобальной проблемой человечества (WHO, 2019, 2020). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), политики, ученые, медицинские работники и волонтеры стран всего мира стараются добиться уменьшения бремени туберкулеза. В России за последние десять лет достигнуто снижение заболеваемости туберкулезом на 51% и уменьшение в 4,4 раза смертности от туберкулеза (Нечаева О.Б., 2019).

В настоящее время сохраняет актуальность проблема недостаточной эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом с низким закрытием полостей распада в 61,6% наблюдений и клиническим излечением только в 46,0% случаев (Нечаева О.Б., 2020). Полости распада определяются в 42,3% наблюдений среди впервые выявленных больных, при этом среди клинических форм туберкулеза превалируют инфильтративная и диссеминированная (Богородская Е.М. и соавт., 2017 и др.). Необходимо отметить, что инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких с распадом имеют патоморфологические особенности, указывающие на разную остроту прогрессирования специфического процесса у больных с одной и той же формой заболевания (Ерохин В.В., Земскова З.С., 1998; Эсмедляева Д.С. и соавт., 2020 и др.). Разная степень прогрессирования туберкулеза в легочной ткани, отражает разное состояние иммунного ответа и остроту воспаления (Ерохин В.В., 2009; Гергерт В.Я., Авербах М.М., Эргешов А.Э., 2019). В настоящее время продолжается поиск критериев, позволяющих оценить остроту течения заболевания и прогноз (Авербах М.М., 2021 и др.).

Интегральными показателями состояния иммунитета при туберкулезе и уровня воспаления могут служить неоптерин и RANTES в сыворотке крови (Свиридов Е.А., Телегина Т.А., 2005; Eisenhut M, 2013; Zhao Y. et al., 2018).

Неоптерин – маркер активации клеточного иммунитета, выделяется макрофагами под действием интерферона - гамма и отражает синтез этого важного цитокина иммунной системы.

RANTES - Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted - хемокин, который выделяют активированные Т-лимфоциты под воздействием интерферона – гамма и фактора некроза опухолей, обладает провоспалительной функцией и выраженным хемотаксическим действием - привлекает клетки крови – моноциты, Т-лимфоциты в очаг воспаления.

На основании вышеуказанного актуальным для фтизиатрии является совершенствование диагностики остроты прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза, изучение возможности применения для этих целей неоптерина и RANTES, а также разработка патогенетической терапии, направленной на коррекцию выявленных нарушений.

Степень разработанности темы исследования

Среди форм легочного туберкулеза у впервые выявленных больных в 1990 - 2000-х годах были выделены деструктивные формы, протекающие с острым прогрессированием (Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., 1996; Ерохин В.В., Земскова З.С. 1998; Кибрик Б.С., Челнокова О.Г., 2005 и др.). Авторами было доказано, что острое прогрессирование характерно не только для казеозной пневмонии, а также может быть вариантом течения инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких. Именно среди данной группы больных наблюдались летальные исходы или формирование хронических деструктивных форм. Изучены были патогенез и патоморфология острого прогрессирования деструктивных форм туберкулеза легких (Ерохин, В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. и соавт., 2008; Ерохин В.В., 2009 и др.), но до настоящего времени острое прогрессирование не нашло отражение в клинической классификации туберкулеза и не учитывается при выборе тактики лечения больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом. Критерии острого прогрессирования деструктивных форм туберкулеза легких требуют дальнейшего совершенствования. Учитывая, что важную роль в патогенезе острого прогрессирования играют иммунные нарушения и развитие выраженного воспалительного ответа, представляется целесообразным изучение неоптерина и RANTES для оценки остроты течения туберкулеза. В литературе

имеются отдельные сообщения о применении неоптерина при туберкулезе и, в меньшей степени RANTES, как диагностических и прогностических показателях при туберкулезе (Eisenhut M., 2013; Mendy J. et al., 2016 и др.). Публикаций, посвященных применению неоптерина и RANTES для определения остроты течения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких, в доступных информационных базах в настоящее время нет.

Персонифицированные подходы к патогенетической терапии у больных деструктивными формами туберкулеза недостаточно разработаны и особенно актуальны при остропрогрессирующем течении.

Цель исследования

Совершенствование диагностики острого прогрессирования туберкулеза и повышение эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с помощью оценки содержания в сыворотке крови неоптерина и RANTES и индивидуальных подходов к применению патогенетической терапии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности эпидемиологии и эффективность лечения деструктивных форм туберкулеза легких в Ярославской области в 2010 – 2019гг.
2. Определить диагностическое значение содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких для оценки остроты заболевания при выявлении, изучить корреляции содержания неоптерина и RANTES с клинико – лабораторными данными.
3. Оценить динамику содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в течение 6 месяцев, определить их прогностическое значение.
4. Изучить эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от коррекции содержания неоптерина и RANTES с помощью индивидуального

применения иммуномодуляторов (гамма-D-глутамил-триптофан натрия и глутамил-цистеинил-глицин динатрия).

Научная новизна исследования

Впервые на примере Ярославской области (ЯО) изучено влияние остропрогрессирующих деструктивных процессов на эпидемиологическую ситуацию и результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Установлено, что на фоне улучшения основных эпидемических показателей по туберкулезу в 2010-2019гг. в ЯО наблюдалась недостаточная эффективность лечения деструктивных форм туберкулеза по критериям закрытия полостей распада и клинического излечения. Среди значимых причин низкой эффективности лечения когортное исследование установило особенности туберкулезного процесса при выявлении больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом в виде острого прогрессирования.

Впервые изучена и установлена прямая корреляция уровня неоптерина и RANTES с остротой течения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких, что позволяет отнести повышение уровня неоптерина и RANTES к информативным критериям диагностики острого прогрессирования заболевания среди больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом.

Установлено, что включение в комплексное лечение больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом легких с признаками острого прогрессирования гамма-D-глутамил-триптофан натрия при высоком уровне неоптерина (более 26,5 нмоль/л) и глутамил-цистеинил-глицин динатрия при низком уровне неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) позволяет восстановить показатели неоптерина и RANTES к 6 месяцам и улучшить результаты лечения.

Впервые разработан научно-обоснованный алгоритм диагностики острого прогрессирования заболевания у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с использованием неоптерина и

RANTES, а также применения индивидуальной схемы патогенетической терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено влияние остропрогрессирующих инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких на эпидемиологический процесс и низкие результаты лечения больных туберкулезом в ЯО. Выявлено, что в 38,4% случаев были трудности определения остроты прогрессирования инфильтративного и диссеминированного туберкулеза.

Установлено, что у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с деструкциями при выявлении заболевания в сыворотке крови увеличено содержание неоптерина RANTES. Выявлена прямая корреляция между высоким уровнем неоптерина и RANTES с остротой прогрессирования туберкулеза. Полученные данные позволили отнести высокий уровень неоптерина и RANTES к дополнительным критериям диагностики острого прогрессирования деструктивных форм.

Сохранение повышенного уровня неоптерина и RANTES у больных остропрогрессирующим деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких через 6 месяцев лечения коррелировало с замедленной инволюцией процесса и неблагоприятными результатами лечения, что свидетельствует о необходимости проведения иммунокоррекции при выявлении признаков острого прогрессирования.

Разработан алгоритм диагностики и индивидуализированных подходов к лечению, который позволил повысить результаты лечения остропрогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких.

Таким образом, получены результаты о диагностическом значении неоптерина и RANTES для определения фазы острого прогрессирования у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких и необходимости применения патогенетической терапии для их коррекции, что позволяет повысить эффективность лечения данной категории больных.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач изучена эпидемическая ситуация в ЯО в 2010-2019гг. на основании статистических данных из организационно – методического отдела ГБУЗ ЯО «Областная клиническая туберкулезная больница» в сравнении с показателями по Российской Федерации. Выбор этого периода времени для исследования обусловлен с общей благоприятной тенденцией эпидемической ситуации с 2010 года как в РФ, так и в ЯО. Далее использован когортный метод исследования для выявления причин низкой эффективности лечения 310 впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом в 2014-2019гг. Выбор данного отрезка времени обусловлен тем, что диагностика и лечение больных с 2014 года проводится на наиболее современном уровне и оценка результатов лечения представляется наиболее корректной. Проспективное наблюдение проводилось в течение 24-36 месяцев. Исходы заболевания изучены в сравнении в двух группах: 198 больных без признаков острого прогрессирования и 112 больных с признаками острого прогрессирования.

Изучено содержание неоптерина и RANTES твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови 73 больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом в начале лечения в сравнении с 30 здоровыми донорами и через 6 месяцев. Среди 73 больных туберкулезом выделены две группы: с признаками острого прогрессирования 36 больных и без признаков острого прогрессирования 37 больных. В сравнении были изучены содержание неоптерина и RANTES в корреляции с клинико-рентгенологическими и лабораторными данными, в том числе содержание CD3, CD8, CD4/ CD8, CD 20, CD25, HLA-DR клеток.

В соответствии с выявленными изменениями неоптерина, RANTES и клиническими признаками острого прогрессирования предложен и использован индивидуализированный подход для коррекции содержания неоптерина и RANTES. При снижении неоптерина менее 9,6 нмоль/л у 15 больных использован в лечении глутамил-цистеинил-глицин динатрия. При повышении

неоптерина более 26,5 нмоль/л использован гамма-D-глутамил-триптофан натрия у 15 больных. Сравнение динамики клинико-лабораторных показателей и исходов заболевания проведено с контрольной группой, включающей 21 больного с признаками острого прогрессирования, в лечении которых использовалась стандартное лечение без применения исследуемых препаратов.

Применена статистическая обработка информации при помощи программ Microsoft Excel и NanoStat 1.10 с оценкой достоверности, достаточной для биомедицинских исследований ($p < 0,05$).

В исследовании соблюдены этические принципы, провозглашенные Хельсинкской декларацией и в Надлежащей клинической практике.

Положения, выносимые на защиту

1. Низкая эффективность лечения деструктивных форм туберкулеза в 2010 – 2019гг. в Ярославской области обусловлена низкой эффективностью лечения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких с признаками острого прогрессирования, наблюдаемых по данным когортного исследования у одной трети больных (36,1%) при выявлении заболевания.
2. Высокий уровень содержания неоптерина более 26,5 нмоль/л и RANTES более 83387 пг/мл являются достоверными диагностическими критериями острого прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза. Содержание неоптерина и RANTES положительно коррелируют с площадью инфильтрации и размерами деструкции в легких. Положительная корреляционная зависимость наблюдалась между повышением неоптерина и высокими значениями СОЭ и СРБ. Подобная зависимость установлена для RANTES и СОЭ.
3. У больных, имеющих при выявлении признаки острого прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза через 6 месяцев лечения на фоне адекватной химиотерапии, наблюдается замедленная инволюция процесса с сохранением деструкций в 71% случаев на фоне лабораторных признаков иммунных нарушений и выраженного воспаления с достоверно высоким содержанием неоптерина и RANTES.

4. Применение индивидуализированной патогенетической терапии с использованием при высоком содержании неоптерина (более 26,5 нмоль/л) гамма-D-глутамил-триптофан натрия, при низком содержании неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) глутамил-цистеинил-глицин динатрия приводит к восстановлению показателей неоптерина и RANTES у больных с признаками острого прогрессирования. Улучшение лабораторных показателей коррелирует с положительными результатами лечения и достижением излечения в течение 24-36 месяцев в 87% случаев у больных основной группы против 19% у больных контрольной группы без использования иммунокоррекции.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов исследования основана на достаточном числе наблюдаемых случаев по каждой задаче, применением адекватных исследованию методам научного анализа с корректным формированием групп больных и статистической обработкой данных.

Основные положения исследования доложены на конференциях и конгрессах: Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза» 14-15 ноября 2017г., Москва; XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2019г. Москва; Ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», 19-20 марта 2020 г., Москва; ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», 24-26 марта 2021г., Москва; конференция молодых ученых Восточно-европейского научно-образовательного медицинского кластера «Актуальные вопросы фтизиатрии», июнь 2020 г., июнь 2021г., Ярославль; заседания региональной общественной ассоциации фтизиатров Ярославской области (2017, 2018, 2019, 2020 гг.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), направлениям исследований – 1,4,6.

Внедрение результатов исследования в практику

В практику результаты исследования внедрены на базе ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница», используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, курсах повышения квалификации врачей фтизиатров.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, 5 из них в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в соответствии с планом научной деятельности ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России в рамках научно-исследовательской работы «Особенности течения и эффективность лечения деструктивного туберкулеза легких в зависимости от содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови» (номер госрегистрации:121091700048-3).

Личный вклад автора

Автором лично выполнено научное исследование от выбора темы, изучения литературы, планирования до выполнения исследования и анализа полученных результатов с написанием статей и диссертации с авторефератом, а также внедрение в практику.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 163 работы, из них на 120

русском и 43 на английском языке. В диссертации имеется 17 рисунков и 17 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика материалов и методов исследования

Исследование проведено на клинической базе кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославского государственного медицинского университета» МЗ РФ в ГБУЗ ЯО «Ярославской областной клинической туберкулезной больнице».

Первый этап исследования. Изучены особенности эпидемиологии и эффективность лечения деструктивных форм туберкулеза легких в ЯО в 2010 – 2019гг. Проведен анализ статистических данных ГБУЗ ЯО «Областная клиническая туберкулезная больница» за 2010-2019гг. в сравнении с показателями по Российской Федерации и Центральному Федеральному округу.

Второй этап исследования. Изучены особенности туберкулеза при выявлении, результаты лечения и факторы, влияющие на эффективность лечения в когорте из 310 впервые выявленных больных в 2015-2019 гг. в ЯО с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с полостями распада и бактериовыделением, с ВИЧ – негативным статусом с проспективным наблюдением в течение 24-36 месяцев. У каждого больного на момент выявления туберкулеза изучили признаки острого прогрессирования. Выделены две группы больных: 198 больных без признаков острого прогрессирования и 112 больных с признаками острого прогрессирования.

Третий этап исследования. Изучили содержание неоптерина и RANTES твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови 73 больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом из когорты в начале лечения в сравнении с 30 здоровыми донорами. Среди больных туберкулезом у 36 больных были признаки острого прогрессирования, у 37 больных не было признаков острого прогрессирования. Выбор больных для исследования показателей неоптерина и RANTES был случайным в когорте. Для того, чтобы исключить влияние сопутствующей патологии в выборку не включали больных туберкулезом с любой тяжелой сопутствующей патологией, с

ВИЧ – инфекцией, с сахарным диабетом, с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями, системными заболеваниями, а также больных, лечившихся препаратами с иммуносупрессивным действием в течение двух лет до выявления туберкулеза. Возраст в группе с остропрогрессирующим течением был 39,2±4,2 лет, в группе с обычным течением 37,6±5,1 лет, у здоровых доноров 38,2±4,5 лет ($p > 0,05$). Мужчин было 75% (27) в группе с остропрогрессирующим течением и 70% (26) с обычным течением, среди доноров 73% (22) ($p > 0,05$).

Изучили корреляции содержания неоптерина и RANTES с клинико-рентгенологическими и лабораторными признаками заболевания, в том числе содержание CD3+, CD8+, CD4+/ CD8+, CD 20+, CD25+, HLA-DR+ клеток в ранее выделенных группах больных - с признаками острого прогрессирования у 36 больных и без признаков острого прогрессирования у 37 больных. Из лабораторных критериев выбрали СОЭ и СРБ для изучения корреляции с исследуемыми показателями неоптерин и RANTES, как наиболее информативные по нашим наблюдениям и данным ряда авторов (Авербах М.М. мл, 2021 и др.) для диагностики острого прогрессирования туберкулеза.

В ходе исследования эмпирически была выделена особая, наиболее неблагоприятная группа больных остропрогрессирующими деструктивными инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с поздней диагностикой заболевания при распространенном процессе, а также с тяжелой сопутствующей патологией и предшествующей иммуносупрессивной терапией, на фоне которой и развивается остропрогрессирующий туберкулез. Отдельно от других групп изучены содержание исходного уровня неоптерина и RANTES у 17 таких больных, из них инфильтративный туберкулез у 7 чел., диссеминированный туберкулез у 10 чел. У данной группы больных также было изучено содержание RANTES при выявлении и проведен сравнительный анализ показателей в группах с острым прогрессированием с высоким неоптерином и группой больных без признаков острого прогрессирования.

Четвертый этап исследования. Изучили динамику заболевания и содержания неоптерина и RANTES через 6 месяцев у 58 больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом в зависимости от остроты процесса при выявлении заболевания. Для решения поставленной задачи выделено 2 группы: в первую группу включен 21 больной с признаками острого прогрессирования из ранее сформированной группы больных с острым прогрессированием при выявлении 36 человек (15 больных получали иммунотерапию, что повлияло на изучаемые показатели и на данном этапе данные больных были исключены из этой группы). Во вторую группу включены также ранее обследованные 37 больных без признаков острого прогрессирования.

После определения содержания неоптерина и RANTES через 6 месяцев у 19 больных остропрогрессирующими формами (2 больных умерли от прогрессирования процесса) и 37 больных без признаков острого прогрессирования, проведено сравнение содержания показателей с исходными данными в каждой группе и между группами. Провели сравнение с рентгенологической картиной и лабораторными показателями, с которыми ранее проводили корреляцию при выявлении – с площадью инфильтрации и площадью деструкций, СОЭ и СРБ. Изучены результаты лечения, исходы заболевания через 18-24 месяца в выделенных группах.

Пятый этап исследования. Использован индивидуализированный подход для коррекции содержания неоптерина и RANTES у больных остропрогрессирующими формами. При снижении неоптерина менее 9,6 мг/л у 15 больных применен глутамил-цистеинил-глицин динатрия (группа I) по схеме: 60 мг 1 раз в сутки первые 10 дней ежедневно внутримышечно, последующие 20 дней по 60 мг через день. При повышении неоптерина более 26,5 мг/л у 15 больных (группа II) применен гамма-D-глутамил-триптофан натрия по схеме: 100 мкг один раз в сутки внутримышечно 5 дней. Сравнение динамики и исходов заболевания, а также неоптерина и RANTES проведено в каждой группе с иммунотерапией в сравнении с контрольной группой, ранее выделенной,

включающей 21 больного остропрогрессирующими формами без применения иммунотерапии (группа ранее была сформирована и охарактеризована). Группы больных остропрогрессирующими формами были сформированы и сопоставимы по возрасту, полу, и ЛУ МБТ. Средний возраст в I группе с остропрогрессирующим течением был 38,0±3,1 лет, во II группе 37,6±4,1 лет, в контрольной группе 38,5±4,6 ($p > 0,05$). При анализе по гендерному признаку в исследуемых группах было выявлено преобладание лиц мужского пола: в I группе - 73% (11/15), в контрольной группе - 71% (15/21) ($p > 0,05$).

Особенность данного этапа состояла в том, что оценку эффективности проводимого лечения, включая иммунотерапию проводили по конечному результату, а именно исходам заболевания, излечению, формированию хронических деструктивных форм или летальному исходу.

Учитывая, что неэтично формировать группу больных остро прогрессирующими формами с низким значением неоптерина без проведения иммунотерапии (больные с неблагоприятным прогнозом исходов заболевания), больным с признаками острого прогрессирования при выявлении назначали иммунотерапию если обнаружено содержание неоптерина ниже 9,6 нмоль/л.

В исследовании применена статистическая обработка информации при помощи программ Microsoft Excel и NanoStat 1.10. Использована описательная статистика. Проверка распределения показала нормальное распределение и близкое к нормальному. Оценка статистической значимости различий сравниваемых величин двух независимых групп и изменений показателей в группах проводилась при помощи критерия Стьюдента. Для оценки статистической взаимосвязи высчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования

На первом этапе установлено, что заболеваемость туберкулезом по ЯО в 1,8-1,6 раз меньше чем в РФ ($p<0,05$) и достоверно не отличается от показателя ЦФО ($p>0,05$) (рис.1). Показатель смертности от туберкулеза в ЯО в 1,6 - 2,3 раз меньше, чем в РФ, совпадает с динамикой показателя в ЦФО ($p>0,05$) (рис.2). Особое внимание необходимо уделить факту превышения показателя

смертности в ЯО по данным ЦФО в 1,5-1,7 раз при совпадающих или даже чуть ниже показателях заболеваемости туберкулезом ($p < 0,05$).

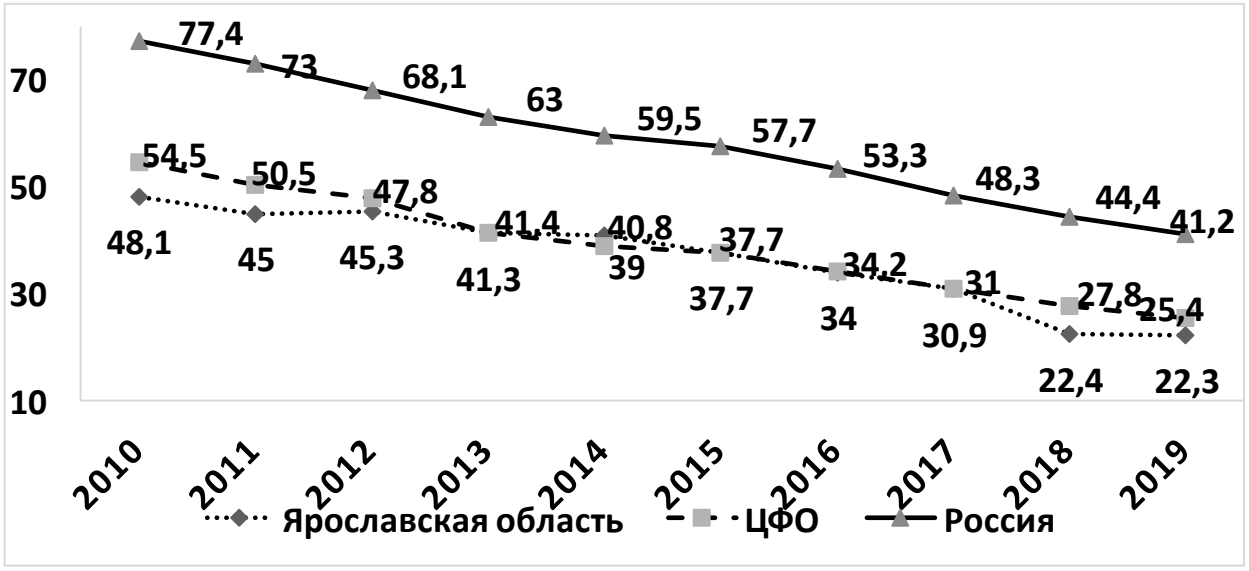

Рисунок 1 - Заболеваемость туберкулезом всего населения (форма 8) на 100 тысяч в РФ, ЦФО и ЯО в 2010 – 2019гг.

Остропрогрессирующее течение туберкулеза сыграло роль в высоком удельном весе больных, умерших до года наблюдения от числа всех умерших больных туберкулезом в течение года и высокое число больных, умерших, не состоящих на учете в противотуберкулезной службе в ЯО. Суммарно данный показатель составил 49,7% от числа умерших от активного туберкулеза.

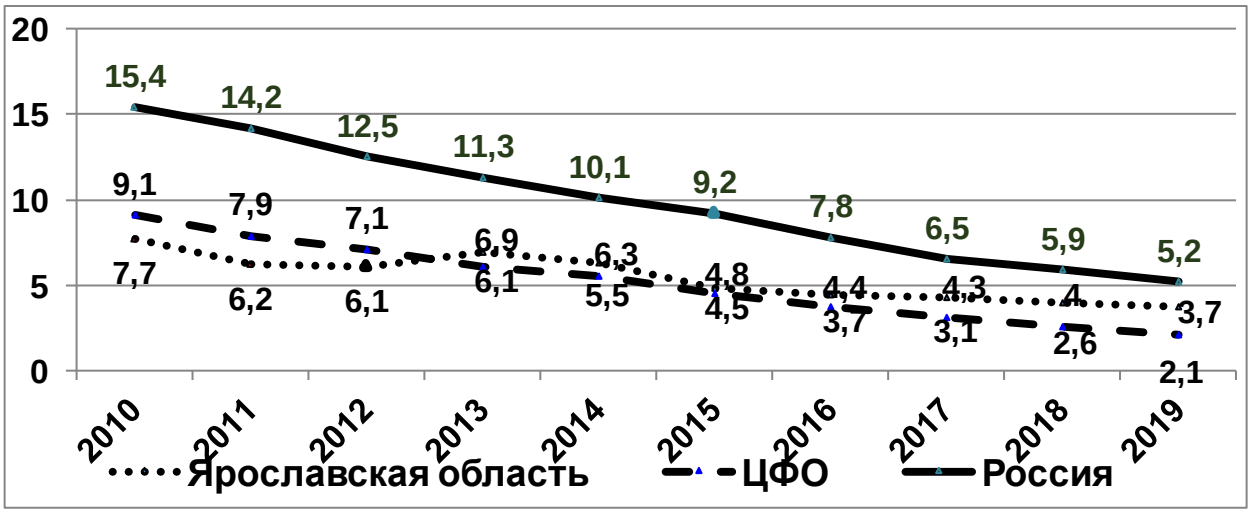

Рисунок 2 - Смертность от активного туберкулеза всего населения (форма 8) на 100 тысяч в РФ, ЦФО и ЯО в 2010 – 2019гг.

Показатель заболеваемости туберкулезом с ВИЧ в ЯО в 2019 г. был 2,5 на 100 тыс. населения, что в 3,4 раза меньше, чем в РФ, где показатель составил 8,5

на 100 тыс. населения. Доля больных ВИЧ среди впервые выявленных больных в 2019гг. составила 14,3%, что в 1,72 раза ниже общероссийского показателя 24,7%. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ВИЧ-инфекции на эпидситуацию по туберкулезу в ЯО.

Анализ диагностики туберкулеза в ЯО, выявил высокий охват населения профилактическими осмотрами - 66,5% (2011 год) - 87,1% (2019г.), что на 13,4% больше, чем в РФ - 73,7%. На данном фоне настораживает в отношении острого прогрессирования факт выявления больных по жалобам в 40% наблюдений.

Среди впервые выявленных больных в течение 10 лет сохраняется преобладание инфильтративного и диссеминированного туберкулеза, занимающих, в среднем, 56,2 % в структуре всех форм. Доля фиброзно-кавернозного, милиарного туберкулеза и казеозной пневмонии незначительна и не превышала 4,4%. Бактериовыделение было выявлено в 33,6–53,2% среди впервые выявленных больных. Полости распада определялись в 36,7–50,9% наблюдений. Высокий удельный вес деструктивного туберкулеза и бактериовыделения указывает на остропрогрессирующие процессы у впервые выявленных больных на протяжении последних 10 лет. Частота встречаемости первичной МЛУ МБТ в ЯО в 2019г. была ниже по сравнении с данными по РФ: 20,4% против 30,1%.

Эффективность лечения впервые выявленных больных по прекращению бактериовыделения в ЯО в 2019г. была несколько выше общероссийских показателей 72,8% и 61,6% соответственно. Показатель закрытия полостей распада находился на недостаточном уровне 56,6% (среднее за 10 лет). Клиническое излечение имеет низкие значения - среднее 33,2% за 10 лет, что совпадает с общероссийскими тенденциями. Вклад оперативных методов в лечение туберкулеза не превышает 5–6%, что отражает возможности по улучшению эффективности лечения. Учитывая, что стандарты лечения и диагностика МЛУ МБТ осуществлялись качественно, среди весомых причин низкой эффективности лечения являлось острое прогрессирование туберкулезного процесса при выявлении больных.

Вышеуказанные особенности позволили предположить, что на эпидситуацию в ЯО повлияли остропрогрессирующие формы туберкулеза легких. Учитывая, что казеозная пневмония и фиброзно – кавернозный туберкулез встречались менее чем в 5% при выявлении, остропрогрессирующее течение заболевания имели больные с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом. Данное предположение послужило основанием для когортного анализа впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с индивидуальной клинической оценкой особенностей процесса при выявлении и результатов лечения по отдаленным наблюдениям.

На втором этапе исследования по клинико-рентгенологическим данным в когорте из 310 впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом в 36,1% (112 чел.) определены признаки остропрогрессирующего процесса. Из них 61,6% больных имели клинические, рентгенологические и лабораторные признаки острого прогрессирования, а 38,4% больных имели лишь рентгенологические и лабораторные признаки остропрогрессирующих форм.

Изучение результатов лечения через 24–36 месяцев показало, что именно в группе остропрогрессирующих форм преобладало хроническое течение заболевания - 66,1% случаев и летальные исходы - 13,4% случаев и низкое клиническое излечение - 17% наблюдений. У больных без признаков острого прогрессирования преобладало клиническое излечение - 79,8%.

Таким образом, именно особенности туберкулезного процесса, которые определяются как остропрогрессирующее течение при выявлении, играли значимую роль для результатов лечения. В виду чего необходимы дополнительные критерии для объективной диагностики острого прогрессирования при выявлении туберкулеза.

На третьем этапе исследования установлено, что содержание неоптерина и RANTES у больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом при выявлении без признаков острого

прогрессирования было чем у здоровых доноров ($p < 0,05$) (табл. 1). У больных с признаками острого прогрессирования выявлено наиболее высокое содержание неоптерина и RANTES 37,90 ± 8,96 нмоль/л и 90908,33±7694,81 пг/мл соответственно ($p < 0,05$), что позволило их отнести к диагностическим критериям остропрогрессирующего течения инфильтративного и диссеминированного туберкулеза при значениях неоптерина выше 26,5 нмоль/л и RANTES более 83387 пг/мл (95% показателей были выше у больных остропрогрессирующими формами).

Таблица 1 - Содержание неоптерина и RANTES у больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с остропрогрессирующим и течением без признаков острого прогрессирования и в группе здоровых доноров

Показатели	Больные остропрогрессирующим туберкулезом (n =36) M±m	Больные туберкулезом без признаков острого прогрессирования (n =37) M±m	Здоровые доноры (n =30) M±m
RANTES (пг/мл)	90908,33±7694,81*,**	70235,17± 6576,24*	62915,00±9665,18
Неоптерин (нмоль/л)	37,90 ± 8,96*,**	16,84 ± 4,83*,**	6,52±1,19

n – число больных в группе

*При сравнении показателя у больных туберкулезом из разных групп $p<0,05$

** При сравнении показателя у больных туберкулезом и здоровыми донорами $p<0,05$

У больных с остропрогрессирующим туберкулезом с фоновыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями и распространенным туберкулезом наблюдали снижение неоптерина менее 9,6 нмоль/л, что также прогностически неблагоприятно при содержании RANTES более 83387 пг/мл.

При изучении корреляции содержания неоптерина и RANTES с клиническими признаками интоксикации и бронхолегочным синдромом явной зависимости не установлено ($r =2,5$, $r =1,34$, $r =2,17$ $r =1,05$). В обеих группах больных выявлена положительная корреляция средней силы между содержанием неоптерина с площадью инфильтрации ($r=0,54$, $r=0,51$) и сильная связь с площадью деструкции ($r=0,83$, $r=0,89$).

Из лабораторных показателей гемограммы у пациентов с остропрогрессирующим течением отмечалось достоверное увеличение значений острофазовых лабораторных показателей СРБ 42,00±11,5 г/л и СОЭ 29,46±5,83 мм в час и по сравнению с группой больных обычным течением туберкулеза ($p<0,05$). Установлена положительная корреляционная зависимость средней силы между содержанием неоптерина у больных обеих групп и СОЭ ($r=0,63$, $r=0,52$) и высокая корреляция между неоптерином и СРБ ($r=0,83$, $r=0,69$). Наблюдалась слабая положительная корреляция между уровнем RANTES и СОЭ ($r=0,47$, $r=0,35$) и между RANTES и СРБ ($r=0,37$, $r=0,24$).

Уровень CD3, CD4, CD8, CD4/ CD8, CD 20 и CD25 лимфоцитов у больных находился в пределах нормальных значений. Уровень HLA-DR + клеток был повышен в обеих группах, что отражает активацию иммунитета в ответ на туберкулезную инфекцию. Содержание субпопуляций лимфоцитов не имело статистически значимых отличий в исследуемых группах ($p>0,05$). Корреляций между содержанием популяций и субпопуляций лимфоцитов и неоптерином и RANTES в обеих группах не обнаружено ($r<0,3$).

Выявленные взаимосвязи позволяют отнести повышение неоптерина и RANTES к интегральным диагностическими и прогностическими критериями остропрогрессирующего течения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза.

На четвертом этапе исследования были оценены лабораторные показатели и динамика заболевания через 6 месяцев лечения. У больных с признаками острого прогрессирования уровень неоптерина через 6 месяцев был значительно, в среднем, в 2 раза, выше 19,71±4,12 нмоль/л по сравнению с больными без признаков острого прогрессирования 9,72±2,14 нмоль/л ($p<0,05$). У больных без признаков острого прогрессирования через 6 месяцев неоптерин приближался к нормальным значениям ($p>0,05$). Содержание RANTES через 6 месяцев в группе больных остропрогрессирующими формами 77180,91±5951,03 пг/мл был не значимо выше, чем у больных без признаков острого прогрессирования 68915,86±6754,61 пг/мл ($p>0,05$). Полученные результаты

указывают на длительное сохранение нарушение клеточной активации и межклеточного взаимодействия и замедленную его инволюцию у больных с остропрогрессирующими формами.

Отмечено, что площадь инфильтрации и деструкции легочной ткани у пациентов из группы с остропрогрессирующим течением, продолжали превышать соответствующие показатели у больных без признаков острого прогрессирования через 2, 4 и 6 месяцев наблюдения (табл. 2).

Таблица 2 - Динамика рентгенологических проявлений заболевания у больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с остропрогрессирующим и обычным течением

Рентгенологические проявления заболевания	Больные остропрогрессирующим туберкулезом (n =21) M±m				Больные туберкулезом без признаков острого прогрессирования (n =37) M±m			
	При выявлении	2 мес.	4 мес.	6 мес.	При выявлении	2 мес.	4 мес.	6 мес.
Инфильтрация ($см^2$)	17,00±4,96	15,00±3,98	11,51±3,2*	9,65±2,38* p1<0,05 p2<0,05	10,89±3,22	5,49±1,23	4,37±1,11 p1<0,05 p2<0,05	3,84±1,5
Деструкции ($см^2$)	11,62±2,77	8,38±2,49	6,42±2,05*	4,34±1,19* p1<0,05 p2<0,05	4,41±1,43	2,68±0,64	2,5±0,38**	1,6±0,21*** p1<0,05 p2<0,05

*На 4 месяце из данного наблюдения были исключены 2 больных с выраженным прогрессированием процесса и летальным исходом

** На 4 месяце лечения деструкции сохранялись у 17 из 37 больных в группе без признаков острого прогрессирования

**На 6 месяце лечения деструкции сохранялись у 7 из 37 больных в группе без признаков острого прогрессирования

p1 - уровень значимости при сравнении исходного и контрольного значения показателя в группе

p2 – уровень значимости при сравнении показателей двух групп туберкулезом

Наблюдались замедленные темпы рассасывания инфильтрации и сохранение деструкций размерами более 4 см в группе остропрогрессирующих форм. В группе без острого прогрессирования наблюдалось постепенное

рассасывание инфильтрации и уменьшение в размерах и закрытия полостей распада к 6 месяцу.

Уровень неоптерина и RANTES через 6 месяцев имели корреляцию средней силы с размерами инфильтрации (r=0,52 r=0,64) и высокой силы с размерами деструкции (r=0,82 r=0,76) в группе больных остропрогрессирующими формами и средней силы у больных без признаков острого прогрессирования для инфильтрации (r=0,62 r=0,64) и деструкций (r=0,68 r=0,59). Данное наблюдение подтверждает диагностическую ценность неоптерина и RANTES для определения остроты течения и прогноза торпидного течения на фоне обычных режимов лечения.

Установлено, что через 6 месяцев лечения концентрация неоптерина у больных остропрогрессирующими формами положительно со средней силой коррелировала со значениями СОЭ (r=0,52) и с высокой силой с концентрацией СРБ (r=0,88). Так как в группе больных без признаков острого прогрессирования происходила нормализация СОЭ и СРБ, неоптерин и RANTES достоверно не отличались от показателей здоровых доноров, то корреляции не рассматривали. RANTES положительно коррелировала с СОЭ в группе больных с остропрогрессирующим течением со средней силой (r=0,57), для СРБ корреляция была слабая (r=0,46).

Иммунные нарушения и выраженные воспалительные реакции, регистрируемые по лабораторным признакам сохраняющиеся в течение 6 месяцев, привели к тому, что деструкции у больных, выявленных с остропрогрессирующим туберкулезом через 6 месяцев лечения, не имели тенденции к закрытию в 71% случаев.

На пятом этапе исследования в соответствии с выявленными изменениями использован индивидуализированный подход для коррекции содержания неоптерина и RANTES у больных остропрогрессирующими формами. Применение при высоком содержании неоптерина (более 26,5 нмоль/л) у 15 больных гамма-D-глутамил-триптофан натрия, при низком содержании неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) у 15 больных глутамил-цистеинил-

глицин динатрия привело к восстановлению показателей неоптерина и RANTES у больных с признаками острого прогрессирования к 6 месяцу лечения (табл. 3).

Таблица 3 - Динамика содержания неоптерина и RANTES у больных с остропрогрессирующим деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом у больных при использовании иммуностимулирующей терапии и без неё.

Показатели	I группа с использованием гамма-D-глутамил-триптофан (n =15) M±m		II группа с использованием глутамил-цистеинил-глицин динатрия (n =15) M±m		Контрольная группа M±m	
	При выявлении	6 мес.*	При выявлении	6 мес.	При выявлении (n =21)	6 мес.* (n =19)
RANTES (пг/мл)	91762,41 ±9517,23	70245,36 ±8722,16 p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05	89364,33± 6821,47	68298,13 ±6857,94 p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05	90116,02± 6785,31	77180,91± 5951,03 p1<0,05
Неоптерин (нмоль/л)	39,61 ± 28,94	13,68±2,12 p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05	4,86±2,38	12,86±4,19 p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05	37,52 ± 8,26	19,71±4,12 p1<0,05

p1 - уровень значимости при сравнении исходного и контрольного значения показателя в группе

p2 – уровень значимости при сравнении показателей двух групп туберкулезом с иммунокоррекцией

p3 - уровень значимости при сравнении показателей группы туберкулезом с иммунокоррекцией и контрольной группой без иммунокоррекции

Восстановление содержания неоптерина и RANTES коррелировало с положительными результатами лечения и достижением излечения в течение 24-36 месяцев у 87% больных против 19% больных контрольной группы без использования иммунотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Значимое влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Ярославской области и результаты лечения в 2010-2019гг. оказали остропрогрессирующие процессы в 36,1% наблюдений среди впервые выявленных больных

деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с низкой эффективностью лечения с достижением излечения в 17% наблюдений. На фоне снижения показателя заболеваемости туберкулезом в Ярославской области в 2,16 раз в 2010-2019гг. наблюдались замедленные темпы снижения смертности, высокий - 49,7% удельный вес умерших до года наблюдения и неизвестных противотуберкулезной службе. Результаты лечения по закрытию полостей распада - 56,6% и клиническому излечению - 32,8% остаются низкими при высоком охвате профилактической флюорографией - 87,1% населения.

2. Установлено, что в сыворотке крови больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких без признаков острого прогрессирования при выявлении заболевания содержание неоптерина и RANTES выше по сравнению со здоровыми донорами: 16,84±4,83 нмоль/л и 70235,17± 6576,24, 6,52±1,19 нмоль/л и 62915,00±9665,18 пг/мл, соответственно. Наиболее высокое содержание неоптерина и RANTES характерно для больных с признаками острого прогрессирования деструктивного туберкулеза: 37,90 ± 8,96 нмоль/л и 90908,33±7694,81 пг/мл.

3. Доказано, что показатели неоптерина выше 26,5 нмоль/л и RANTES более 83387 пг/мл являются диагностическими критериями остропрогрессирующего течения инфильтративного и диссеминированного туберкулеза. Снижение неоптерина менее 9,6 нмоль/л и RANTES более 83387 пг/мл у больных с остропрогрессирующим распространенным туберкулезом с фоновыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями является прогностическим критерием неблагоприятного течения туберкулеза.

4. У больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких, особенно среди больных с признаками острого прогрессирования, установлена положительная корреляционная связь средней и высокой степени между содержанием неоптерина и RANTES с площадью инфильтрации и размерами деструкции в легких. Положительная корреляционная зависимость наблюдалась между повышением неоптерина и высокими значениями СОЭ и СРБ. Подобная зависимость установлена для

RANTES и СОЭ. Корреляции между уровнем содержания неоптерина, RANTES и клиническими проявлениями заболевания, уровнем содержания субпопуляций лимфоцитов не установлено. Выявленные взаимосвязи позволяют отнести повышение неоптерина и RANTES к интегральным диагностическими и прогностическими критериями остропрогрессирующего течения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза.

5. У больных, выявленных с признаками острого прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких по сравнению с больными с обычным течением заболевания через 6 месяцев лечения показатели неоптерина и RANTES, СРБ и СОЭ выше. Деструкции у больных, выявленных с остропрогрессирующим течением туберкулеза легких с иммунными нарушениями и выраженными воспалительными реакциями, через 6 месяцев лечения не имели тенденции к закрытию в 71% случаев.

6. Доказано, что применение при высоком содержании неоптерина (более 26,5 нмоль/л) гамма-D-глутамил-триптофан натрия, при низком содержании неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) глутамил-цистеинил-глицин динатрия привело к восстановлению показателей неоптерина и RANTES у больных с признаками острого прогрессирования к 6 месяцу лечения, что коррелировало с положительными результатами лечения и достижением излечения в течение 24-36 месяцев в 87% наблюдений у больных основной группы против 19% случаев у больных контрольной группы без использования индивидуальной патогенетической терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких необходимо выделять и статистически учитывать больных с остропрогрессирующим процессом на основании клинико-рентгенологических и лабораторных признаков.

2. При росте остропрогрессирующих деструктивных процессов на территории и высокой смертности до года наблюдения и неизвестных диспансеру следует оценить качество профилактических осмотров населения на туберкулез и

рассмотреть необходимость сокращения интервала между осмотрами на территории до 12 месяцев, а в группах риска до 6 месяцев. Указание фазы острого прогрессирования у больного играет роль для составления индивидуализированного плана лечения с включением патогенетической терапии и ориентации на хирургическое лечение после 6 месяцев терапии при сохранении деструкций в легких. Сроки лечения и диспансерного наблюдения больных с остропрогрессирующим течением должны определяться индивидуально.

3. Для диагностики остропрогрессирующих форм среди больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с деструкциями рекомендуется использовать рентгенологические и лабораторные критерии, в том числе повышение уровня неоптерина и RANTES. Алгоритм диагностики изложен на рисунке 3.

4. Больные остропрогрессирующими деструктивными инфильтративным и диссеминированным туберкулезом нуждаются в индивидуальной патогенетической терапии, которая позволяет повысить эффективность лечения за счет восстановления иммунной реактивности. При повышении неоптерина более 26,5 нмоль/л рекомендуется в схеме лечения использовать курс гамма-D-глутамил-триптофан натрия, при низком содержании неоптерина менее 9,6 нмоль/л рекомендуется провести курс глутамил-цистеинил-глицин динатрия.

Рисунок 3- Алгоритм диагностики острого прогрессирования и выбора тактики лечения у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких.

Рисунок 3 - Алгоритм диагностики острого прогрессирования и выбора тактики лечения у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких (продолжение)

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Челнокова, О.Г. Эффективность лечения когорты впервые выявленных больных туберкулезом легких в 2013-2014 гг. в Ярославской области / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан, А.С. Виноградова, О.В. Проскурякова, М.Н. Голованова // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции фтизиатров с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза». – Москва. – 2017. - С. 39-40.

2. Баранов, А.А. Показатели активации клеточного иммунитета неоптерин и RANTES у больных деструктивным туберкулезом легких / А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан, О.Г. Челнокова // Сборник трудов XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием. – Москва. - 2019. – С.119.

3. Таххан, А. Содержание неоптерина и RANTES в сыворотке крови у больных деструктивным туберкулезом легких /Абдулраззак Таххан, О.Г. Челнокова // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. – S 1. - С. 80-81.

4. Челнокова, О.Г. Излечение стероидного деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий у больной с ревматоидным артритом / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан, Е.В. Караганова, Е.Н. Поршнева // Туберкулез и социально значимые заболевания. – Москва. – 2020. - №1. - С. 67-71.

5. Челнокова, О.Г. Особенности диагностики и эффективность лечения деструктивного туберкулеза легких в когорте впервые выявленных больных / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан // Современные проблемы науки и образования. - 2022.- №1. – С. 65-73.

6. Челнокова, О.Г. Содержание неоптерина и RANTES в сыворотке крови больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан // Врач. - 2022.- №2. - С. 56-60.

7. Челнокова, О.Г. Повышение эффективности лечения больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с помощью коррекции содержания неоптерина и RANTES / О.Г. Челнокова, А.А. Баранов, Абдулраззак Таххан // Вестник ЦНИИТ. - 2022.- №3. - С. 88-96.

Список сокращений

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ЯО – Ярославская область