

ЛАКТОФЕРРИН – РОЛЬ В ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЯХ ОРГАНИЗМА У ПОДРОСТКОВ ПРИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Л.А. Шовкун¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, Е.Д. Кампос¹, Н.Ю. Николенко⁴, И.Ф. Шлык¹, И.М. Франчук¹

При оценке роли лактоферрина для повышения эффективности превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции у подростков установлено, что назначение препарата лактоферрин имун + колострум способствовало достоверно более выраженному снижению частоты гиперергических реакций при пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (с 51,3 до 12,5% в основной группе, с 50,7 до 33,3% в группе сравнения, $p < 0,05$) и уменьшению среднего размера папулы (с 17,6 мм до 8,2 мм в основной группе и с 17,1 до 14,5 мм в группе сравнения, $p < 0,05$). У пациентов основной группы установлено восстановление показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты до уровня здоровых доноров, в то время как в группе сравнения интенсивность хемилюминесценции плазмы крови и активность миелопероксидазы в нейтрофилах оставались повышенными, а активность каталазы и супероксиддисмутазы – сниженными. Уровень лактоферрина на фоне лечения в основной группе повысился до нормальных значений (740 нг/мл, 95%ДИ 702,2-777,8), а в группе сравнения оставался сниженным (440 нг/мл, 95%ДИ:411,5-478,5), $p < 0,05$. При этом сохраняющийся уровень положительных реакций при пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным на фоне нормализации уровня лактоферрина свидетельствует о высоких диагностических возможностях данного препарата по выявлению ЛТИ у подростков.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, лактоферрин, свободно-радикальное окисление

LACTOFERRIN – A ROLE IN THE PROTECTIVE FUNCTIONS IN ADOLESCENTS WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

L.A. Shovkun¹, D.A. Kudlay^{2,3}, E.D. Kampos¹, N.Yu. Nikolenko⁴,
I.F. Shlyk¹, I.M. Franchuk¹

When evaluating the role of lactoferrin to improve the effectiveness of preventive treatment of latent tuberculosis infection in adolescents, it was found that the prescriptions of Lactoferrin imun + Colostrum contributed to a significantly more pronounced decrease in the frequency of hyperergic reactions in test with tuberculosis recombinant allergen (from 51.3% to 12.5% in the main group, from 50.7 % to 33.3% in the comparison group, $p < 0.05$), a decrease in the average size of the papule (from 17.6 mm to 8.2 mm in the main group and from 17.1 to 14.5 mm in the comparison group, $p < 0.05$). In patients of the main group, the restoration of free radical oxidation and antioxidant protection indicators to the level of healthy donors was established, while in the comparison group, the intensity of blood plasma chemiluminescence and the activity of myeloperoxidase in neutrophils remained elevated, while the activity of catalase and superoxidedismutase remained reduced. The level of lactoferrin during treatment in the main group increased to normal values (740 ng/ml, 95%CI 702.2-777.8), and in the control group remained reduced (440 ng/ml, 95%CI 411.5-478.5), $p < 0.05$. At the same time, the continuing level of positive reactions to tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest®) against the background of normalization of the lactoferrin level indicates the high diagnostic capabilities of Diaskintest® to detect LTBI in adolescents.

Keywords: latent tuberculosis infection, lactoferrin, free radical oxidation

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

¹ FSBEI HE «Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, Russia.

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, г. Москва.

² FSBI «SSC Institute of Immunology» FMBA, Moscow, Russia.

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва.

³ Department of Pharmacology, Institute for Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

⁴ ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

⁴ GBUZ MNPC «Tuberculosis control» DZ, Moscow, Russia.

Введение

Превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) с целью предупреждения развития активной локальной формы туберкулеза – один из важнейших компонентов современной концепции борьбы с туберкулезом. Особое значение придается безопасности и повышению эффективности лечения лиц с ЛТИ. Многочисленными исследованиями установлено, что проведение профилактического лечения и химио-профилактики позволяет снизить риск развития активного локального туберкулеза среди детского населения в 5–8 раз [1, 5, 7, 14, 18]. Поиск возможностей повышения эффективности превентивного лечения ЛТИ ведется на протяжении многих лет [2, 4, 9, 10, 11, 19, 20, 21].

Восстановление неспецифических факторов защиты организма является одним из основных направлений превентивного лечения ЛТИ. В этой связи актуальным и необходимым является поиск и изучение биологически активных веществ, действие которых направлено на укрепление защитных механизмов органов и систем.

Центральным звеном неспецифической резистентности организма, иммунорегуляторных реакций и фагоцитоза является система нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов, взаимодействие которых осуществляется через комплекс цитокинов, белков острой фазы и их рецепторов. Значительная роль в этом процессе отводится продуктам вторичных гранул полиморфноядерных нейтрофилов, в том числе лактоферрину – железосвязывающему белку, содержащемуся в различных секреторных жидкостях, таких как молоко, слюна, слезы, секрет носовых желез [3]. Известно участие лактоферрина в бактерицидных, иммуномодулирующих и острофазовых реакциях, что позволяет отнести его к числу маркеров воспаления [6, 12, 16]. Помимо прямого защитного эффекта лактоферрина от бактерий, вирусов и эукариотических патогенов, этот белок является модулятором иммунных процессов и ограничивает доступ бактерий к железу [22].

Во время инфекционного процесса патогенные бактерии нуждаются в обеспечении питательными веществами, в том числе ионами некоторых металлов, в частности железа (Fe), марганца (Mn) и цинка (Zn). Учитывая, что макроорганизм ограничивает доступность ионов металлов, микроорганизмы в течение эволюции сформировали специфические молекулярные структуры — металлофоры, позволяющие патогенным бактериям усваивать данные металлы, которые, как правило, находятся в связанном состоянии [3, 6, 22]. Металлы участвуют в многочисленных биохимических процессах, определяющих жизнедеятельность бактерий. Согласно результатам протеомных исследований, около 30% всех белков используют ионы металлов как кофактор [6, 22]. Ограничение захвата ионов Fe микроорганизмами сопровождается подавлением роста колоний и повышает чувствительность к влиянию антибак-

териальных средств [13, 17, 22]. Установлено, что избыток Fe в макроорганизме ассоциирован с развитием хронического течения инфекционного процесса, поскольку высокие уровни ионов Fe способствуют формированию биопленки патогенных бактерий [17, 22].

Железо является одним из важных микроэлементов в организме человека и участвует в жизненно важных биологических процессах, в том числе в метаболизме, росте и пролиферации клеток, входит в состав ферментов цитохрома и участвует в транспорте электронов в процессе аэробного дыхания, является компонентом ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода, ферментов, поддерживающих окислительно-восстановительный баланс организма (пероксидаза, каталаза), а также ферментов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада. В литературе описаны экспериментальные и клинические данные о наличии связи между обменом Fe и туберкулезом. Возбудитель туберкулеза *M. tuberculosis* (МБТ) является внутриклеточным патогеном, которому требуется Fe для роста и вирулентности. При поглощении альвеолярными макрофагами МБТ создает уникальный фагосомный компартмент, который сохраняет способность к слиянию с ранними эндосомами, но не может сливаться с лизосомами. Это позволяет получить доступ к Fe, предотвращая при этом бактерицидные эффекты низкого pH и разлагающих ферментов лизосом. При туберкулезе после распознавания МБТ человеком-хозяином иммунной системой запускается системная воспалительная реакция, которая ограничивает доступ МБТ к Fe; Fe (III) секвестрируется железосвязывающими белками: трансферрином, лактоферрином, ферритином [5, 7, 14, 21].

Чтобы обеспечить метаболический спрос на Fe, у МБТ в процессе эволюции развились многочисленные механизмы секвестрации Fe от клеток хозяина. В условиях недостатка железа МБТ для хелатирования из нерастворимого и связанного с белком Fe заметно увеличивает продуцирование сидерофора, который обладает высокой аффинностью к Fe. Сидерофоры могут увеличить доступность Fe в микобактериальной фагосоме почти в 20 раз за счет секвестрации его ионов от трансферритина и лактоферрина, быстро и плотно связывая Fe, а затем возвращают его МБТ через рецептор-опосредованную интернализацию.

В результате этого происходит высвобождение двухвалентного Fe (II), которое участвует в качестве катализатора реакции образования гидроксильного радикала при распаде перекиси водорода (реакция Фентона), что способствует продукции высокого уровня активных кислородосодержащих метаболитов, с цитотоксическими эффектами, приводящими к перекисному окислению липидов (ПОЛ) биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот, инактивации ферментов, разрушению углеводных мостиков между

нуклеотидами и разрыву цепей ДНК и РНК, инициации процессов липопероксидации, в результате чего происходит мутация и гибель клеток.

Согласно исследованиям последних лет, лактоферрин, который связывает свободные ионы Fe, рассматривают как хелатное соединение, являющееся фактором антиперекисной защиты и устойчивости организма к инфекционным процессам. Хелаторы обеспечивают защиту от окисления белков крови и клеточных рецепторов. Лактоферрин элиминирует ионы металлов с переменной валентностью, катализирующие реакции образования гидроксил радикалов, что влияет на показатели свободнорадикального окисления (активность миелопероксидазы в нейтрофилах) и антиоксидантной защиты (активность каталазы эритроцитов). Свойство лактоферрина связывать ионы Fe объясняет прямой антибактериальный эффект: снижается доступность Fe для патогенных бактерий, в результате бактериальные клетки лишаются жизненно важного компонента, что приводит к торможению роста их колоний. В эксперименте было установлено, что мутантные штаммы МБТ с направленным удалением механизма биосинтеза сидерофора не могут расти в обедненной Fe среде. Кроме того, эти штаммы демонстрируют ослабленный рост внутри моноцитов, что доказывало важность Fe для вирулентности МБТ [3, 6, 12, 22].

Цель исследования

Изучение влияния лактоферрина на эффективность превентивной терапии при лечении латентной туберкулезной инфекции у подростков.

Материалы и методы исследования

Обследовано 155 подростков в возрасте от 12 до 16 лет с подтвержденным диагнозом латентной туберкулезной инфекции. Критериями включения являлись положительные и гиперергические результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), отсутствие рентгенологических признаков локального туберкулеза по результатам КТ органов грудной клетки, сохраненная лекарственная чувствительность/отсутствие данных о лекарственной устойчивости у предполагаемого источника инфекции по данным эпидемиологического анамнеза. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, хронические и аллергические заболевания в стадии обострения.

На включение в исследование и проведение превентивного лечения было получено письменное информированное согласие родителей или законных представителей с указанием схемы терапии.

Все пациенты были разделены на две группы:

1. Группа сравнения (75 человек) – получающая стандартную превентивную терапию (изониазид 10-15 мг/кг + рифампицин 10 мг/кг или изониазид 10-15 мг/кг + пиразинамид 25-30 мг/кг, карсил, витамин В₆).

2. Основная группа (80 человек) – получающая стандартную превентивную терапию (изониазид 10-15 мг/кг + рифампицин 10 мг/кг или изониазид 10-15 мг/кг + пиразинамид 25-30 мг/кг, карсил, витамин В₆) с включением в курс лечения препарата лактоферрин имун + колострум (Биакон) – по 1 капсуле (510 мг) 1 раз в сутки во время еды ежедневно в течение 90 дней.

По частоте назначения комбинаций противотуберкулезных препаратов сравниваемые группы достоверно не различались.

Всем пациентам проведены стандартные обследования в соответствии с клиническими рекомендациями «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей» [8], «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей» [15], диагноз выставляли по результатам иммунологической диагностики (проба с АТР) после исключения локальных форм туберкулеза. Контрольную пробу с АТР проводили через 6 месяцев. Оценивали уровень лактоферрина в крови, показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты (хемилюминесценция плазмы крови, активность миелопероксидазы в нейтрофилах, активность каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах). Контроль лабораторных показателей осуществляли до начала лечения и через 6 месяцев после завершения лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин), 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ) показателей. Уровень статистической значимости различий (р) определяли с помощью теста Манна-Уитни. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

До начала лечения у пациентов обеих групп преобладали гиперергическая и положительная кожная проба с АТР. Результаты достоверно не различались в обеих группах ($p > 0,05$). На фоне лечения через 6 месяцев в основной группе выявляли преимущественно положительную пробу, в группе сравнения частота реакций достоверно не менялась, уровень гиперергических и положительных реакций оставался высоким. В основной группе отмечали значительное снижение частоты гиперергических реакций – в 4,1 раза, тогда как в группе сравнения – только в 1,5 раза ($p < 0,05$). Средний размер папулы через 6 месяцев в группе, получавшей в составе комплексного лечения лактоферрин, был достоверно меньше, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию (табл. 1 и 2).

До начала лечения уровень лактоферрина у пациентов обеих групп был понижен относительно нормативных значений (600-800 нг/мл) и достоверно не различался. На фоне лечения в основной группе уровень лактоферрина восстановился до уровня здоровых лиц, в то время как в группе сравнения он

оставался значительно сниженным (табл. 3). Можно предположить, что повышение уровня лактоферрина способствует уменьшению микробной популяции, так как связывание лактоферрином ионов Fe оказывает бактериостатический

Таблица 1. Результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при проведении превентивной противотуберкулезной терапии

Table 1. Results of a skin test with a recombinant tuberculosis allergen during preventive anti-tuberculosis therapy

Результат Result	Основная группа (n = 80) % и 95%ДИ The main group (n = 80) % and 95%CI		Группа сравнения (n = 75) % и 95%ДИ Comparison group (n = 75) % and 95%CI	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Гиперергический Hyperergic	51,3 39,8-62,3*	12,5 6,2-21,8*, **	50,7 38,7-62,4	33,3 22,9-44,2**
Положительный Positive	48,7 37,4-60,2*	73,7 62,7-82,9*	49,3 37,8-61,1	65,4 53,5-75,9
Сомнительный Doubtful	0*	5,0 1,2-12,3*	0*	1,3 0,1-7,2*
Отрицательный Negative	0*	8,8 3,6,17,25*,**	0	0**

Таблица 2. Размеры папулы при кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при проведении превентивной противотуберкулезной терапии

Table 2. Papule sizes in a skin test with a recombinant tuberculosis allergen during preventive anti-tuberculosis therapy

Группа пациентов Patient group	До лечения М (мм) и 95%ДИ Before treatment M (mm) and 95%CI	После лечения М (мм) и 95%ДИ After treatment, M (mm) and 95%CI
Основная группа (n = 80) The main group (n = 80)	17,6 14,3-20,9*	8,2 7,3-9,1*, **
Группа сравнения (n = 75) Comparison group (n = 75)	17,1 14,0-20,2	14,5 12,4-16,6**

Таблица 3. Динамика уровня лактоферрина в сыворотке крови при проведении превентивной противотуберкулезной терапии

Table 3. Dynamics of lactoferrin level in blood serum during preventive anti-tuberculosis therapy

Группа пациентов Patient group	До лечения М (нг/мл) и 95%ДИ Before treatment M (ng/ml) and 95%CI	После лечения М (нг/мл) и 95%ДИ After treatment, M (ng/ml) and 95%CI
Основная группа (n = 80) The main group (n = 80)	290 275,4-304,5*	740 702,2-777,8*, **
Группа сравнения (n = 75) Comparison group (n = 75)	320 290,9-351,7*	440 411,5-478,5*, **

Таблица 4. Динамика показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты при проведении превентивной противотуберкулезной терапии (М и 95%ДИ)

Table 4. Dynamics of indicators of free radical oxidation and antioxidant protection during preventive TB therapy (M and 95%CI)

Показатель Indicator	Группа сравнения (n = 75) Comparison group (n = 75)		Основная группа (n = 80) The main group (n = 80)		Здоровые доноры (n = 20) Healthy donors (n = 20)
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Хемилюминесценция плазмы крови (имп./6 сек) Chemiluminescence of blood plasma (pulse/6 sec)	4501,3 4333,2-4669,5**	4512,2 4305,9-4718,5**	4486,3 4234,2-4538,5*, **	3558,6 3325,3-3591,9*	3214,6 3058,4-3370,7**
Миелопероксидаза нейтрофилов (у.е./мг/мин) Neutrophil myeloperoxidase (cu/mg/min)	2,4 2,2-2,6**	2,6 2,4-2,8**	2,6 2,4-2,8*, **	1,7 1,5-1,9*	1,3 1,1-1,5
Каталаза эритроцитов (мкмоль H ₂ O ₂ / мин × мгНв) Erythrocyte catalase (mkmol H ₂ O ₂ /min × mgNv)	64,4 60,1-68,7**	72,5 68,2-76,7**	67,2 60,0-74,3*, **	110,2 96,2-122,3*	128,6 114,4-142,7*
Супероксиддисмутаза эритроцитов (у.е./мгНв) Erythrocyte superoxide dismutase (cu/mgNv)	3,4 1,6-5,2**	6,1 4,3-7,9**	4,6 2,4-6,7*, **	10,0 7,5-11,5*	12,3 11,1-13,6**

* – уровень статистической значимости различий показателей до и после лечения – $p < 0,05$;

the level of statistical significance of differences in indicators before and after treatment – $p < 0.05$.

** – уровень статистической значимости различий показателей между группами и здоровыми донорами – $p < 0,05$;

the level of statistical significance of differences in indicators between groups and healthy donors – $p < 0.05$.

эффект, а активность катионной области N-концевого участка молекулы (лактоферрицина) запускает высвобождение бактерицидных факторов, разрушающих клеточные мембраны микобактериальных клеток.

При этом исходный уровень лактоферрина не влияет на диагностические возможности пробы с АТР по выявлению ЛТИ, что подтверждается сохранением положительных реакций после лечения на фоне нормализации показателей лактоферрина.

Изменение уровня лактоферрина тесно связано с динамикой показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, так как лактоферрин, являясь хелатным соединением, обладает способностью связывать ионы металлов переменной валентности, в частности, ионы двухвалентного железа Fe^{2+} , оказывая опосредованное регуляторное влияние на образование и нейтрализацию наиболее агрессивных активных форм кислорода, таких как гидроксильный радикал и супероксиданион-радикал. До начала лечения в обеих группах отмечали высокий показатель хемилюминесценции плазмы крови и высокую активность миелопероксидазы в нейтрофилах, что свидетельствует об усилении свободно-радикальных процессов при активации МБТ. С другой стороны, уровень антиоксидантной защиты был сниженным, что подтверждалось низкими показателями активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах. На фоне лечения в группе сравнения показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты достоверно не изменялись, что говорит о сохраняющейся активности инфекционного процесса после проведенной превентивной терапии. В основной

группе отмечалось снижение интегрального показателя воспаления – хемилюминесценции плазмы крови до уровня здоровых доноров и активности бактерицидного фактора – миелопероксидазы нейтрофилов, что косвенно свидетельствует о сохранении целостности клеточных мембран, снижении бактериальной нагрузки и более высокой эффективности химиопрофилактики. Значительно повысилась активность антиоксидантных ферментов, также достигнув уровня здоровых доноров (табл. 4).

Выводы

1. Включение лактоферрина в состав превентивного лечения подростков с ЛТИ влияет на уровень конверсии иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и сопровождается значительным снижением частоты гиперергических реакций – в 4,1 раза, а в группе сравнения – только в 1,5 раза, что свидетельствует о снижении активности МБТ при латентной туберкулезной инфекции.
2. Сохраняющийся уровень положительных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный на фоне нормализации уровня лактоферрина свидетельствует о высоких диагностических возможностях пробы с АТР по выявлению ЛТИ у подростков.
3. Включение лактоферрина в стандартные схемы превентивной химиотерапии туберкулеза способствует нормализации свободно-радикальных процессов, что влияет на целостность клеточных мембран организма и, как следствие, на повышение эффективности превентивного лечения.

Литература

1. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков: учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 12-15.
2. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Казаков А.В. [и др.] Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 36-43.
3. Алешина Г.М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 35-44.
4. Баронова О.Д., Одинец В.С., Моисеева Н.Н., Терехина Т.В. Эффективность использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции детей и подростков в Ставропольском крае // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 8. – С. 30-34.
5. Васильева И.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М. [др.] Туберкулез в учреждениях уголовно-исполнительной системы в странах Европы и в Российской Федерации // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2018. – № 5. – С. 6-13.
6. Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Блинов Д.В., Цибизова В.И., Пономарев Д.А., Шкода А.С., Оруджова Э.А., Грандоне Э., Риццо Д., Макацария А.Д. Синдром активации макрофагов при COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 3. – С. 313-320.
7. Зоркальцева Е.Ю. Дифференцированный подход к раннему выявлению и профилактике туберкулеза у детей в условиях патоморфоза его клинических форм: автореферат дис. ... доктора мед. наук. – Иркутск, 2006. – 34 с.
8. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей». – 2016. – 44 с.
9. Моисеева О.В. Проблемы химиопрофилактики туберкулеза (Обзор литературы) // Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН. – М., 2006. – С. 148-150.
10. Мотанова Л.Н. Клинические проявления туберкулезной инфекции и эффективность дифференцированной химиопрофилактики у детей из контакта с больными активными формами туберкулеза: дис. ... доктора мед. наук. – Владивосток, 1996. – 297 с.
11. Овчинникова, Е. Л. Факторный анализ развития эпидемического и инфекционного процессов туберкулеза у детей в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. медицинских наук. – Омск, 1999. – 18 с.

12. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 20-28.
13. Похиленко В.Д., Перельгин В.В. SARS-COV-2 и как остановить. – Чебоксары: Изд-во «Среда», 2021. – 88 с.
14. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – World Health Organization, 2015.
[Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/ru/ (Дата обращения 16.02.2023).
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. – 2013. – 32 с.
16. Fei Z., Ting Y., Ronghui D., Guohui F., Ying L., Zhibo L. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – N. 10229. – P. 1054-1062.
17. Fuxue D., Lisha Z., Lyu L., Ziwei L., Dengfeng G., Xiaorong M., Yonghong G., Rong W., Shouping G., Wei J. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19 // Med. Clin. (Barc). – 2021. – Vol. 156. – N. 7. – P. 324-331.
18. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. – World Health Organization, 2018.
[Электронный ресурс]. URL: www.who.int/tb/publications/2018/ (Дата обращения 16.02.2023).
19. Schechter M., Zajdenverg R., Falco G. et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 922-926.
20. Sterling T.R., Moro R.N., Borisov A.S. [et al.] Tuberculosis Trials Consortium. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 61. – P. 527-535. doi: 10.1093/cid/civ323.
21. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. – World Health Organization, 2015.
[Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/home/cms-decommissioning>. (Дата обращения 16.02.2023).
22. Wakabayashi H., Oda H., Yamauchi K., Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections // J. Infect. Chemother. – 2014. – Vol. 20. – N. 11. – P. 666-671.

Об авторах

Шовкун Людмила Анатольевна – заведующая кафедрой туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Тел. +7 (863) 250-42-00

e-mail: lshovkun@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Тел.: 8 (499) 617-10-27.

e-mail: D62454@gmail.com

Кампос Елена Диеговна – доцент кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

e-mail: campros84@mail.ru

Тел: +7 (906) 429-20-36

Николенко Николай Юрьевич – научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-00-05

e-mail: Nynik77@gmail.com

Шлык Ирина Федоровна – профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Тел. +7 (928) 179-39-87

e-mail: sushkinaif@mail.ru

Франчук Ирина Михайловна – ассистент кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Тел. +7 (908) 198-16-43

e-mail: franchuk_im@mail.ru